

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

15(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2019



Current Predictors of Atrial Fibrillation Progression
Современные предикторы прогрессирования
фибрилляции предсердий

**Скрининг лиц с повышенным артериальным давлением
в Московской области**

**Цены на сердечно-сосудистые препараты
и доступность лекарств**

**Адекватность выбора лекарственного препарата
после острого инфаркта миокарда**

Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинорезистентности

**Маммографический скрининг как инструмент оценки
сердечно-сосудистого риска**

Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов

Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией

Проблема выбора препарата внутри одного класса

**Коррекция гипертриглицеридемии при заболеваниях, вызванных
атеросклерозом. Заключение Совета экспертов**

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



www.rpcardio.com

РФК

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении риска смерти и госпитализации^{2, 3}

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперิโอ® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** •Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). •Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. •Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. •Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Нарушение функции почек у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с последующим осторожным. •Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд–Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд–Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью). •Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** •Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. •Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. •Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предыдущей терапии иАПФ или АРА II. •Наследственный ангионевротический отек. •Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), билирубин цирроз и холестаза. •Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. •Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** •Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперิโอ. •При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. •В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. •Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмодостатизм или диета с высоким содержанием калия. •Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникающих симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов со средним почечным артериальным давлением при предыдущей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нетренированной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со средним почечным артериальным давлением препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания.** Применение препарата во время беременности и в течение недели после его последнего приема. **Повышение действия.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипоталемия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). **Взаимодействие.** •Одновременное применение с иАПФ: одновременное применение препарата Юперิโอ с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. •Одновременное применение с другими препаратами: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперิโอ со статинами, сипидиналом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амilorид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ризампидином, циклопорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новartis Фарма». **PARADIGM-HF** – международное рандомизированное двойное слепое событие-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл. 1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004. 16:817–25. 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almlueh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl1):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперิโอ®.

Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. 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 наименование: 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); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, 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 со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), 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 препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя 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), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)^а, лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^в наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.



**У ЛЮБОЙ
ГОЛОВОЛОМКИ
ЕСТЬ РЕШЕНИЕ**

Рекомендован в качестве первой линии
для стартовой и поддерживающей
терапии АГ в монотерапии^{1,4}

Предпочтительная основа
большинства комбинаций при выборе
многокомпонентной терапии АГ^{1,4}

Подходит пациентам
с сопутствующими
заболеваниями¹⁻⁴

Удобное сочетание в политерапии
с большинством препаратов
других классов^{1, 2, 4}

1. И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Москва, 2015.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Норваск®. Регистрационный номер: П № 011567/01. 3. И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья. Системные гипертензии, № 2, 2015. 4. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2016. Артериальная гипертензия у взрослых.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®. Норваск® (амлодипин) – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Показания к применению: артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными и гипотензивными средствами. Противопоказания: повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз). Шок (включая кардиогенный). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес. после), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. Амлодипин выделяется в грудное молоко. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности и в период грудного вскармливания не установлена, поэтому применение во время беременности и в период грудного вскармливания возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки. Начальная доза – 5 мг, максимальная – 10 мг. Коррекции дозы пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется. Побочное действие: при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжки и стопы), сердцебиение, «приливы» крови к коже лица; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. Срок годности: 4 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Форма выпуска: таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги, 3, 4 или 9 блистеров по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в картонной упаковке, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П № 015567/01-12022018.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ¹

Эффидент – 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, 5}



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 тромбоэмболических 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 разламывать 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. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или 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 A и B 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 (ТНМК) или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Особые указания. Тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства пациентам рекомендуются 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 процедурами 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 нагрузочную дозу прасугрела во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиаенопиримидинам 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 гидроксибутиропиона

– 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 цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинические исследования не проводились. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

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 установлен.

Побочное действие.

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 ВЧ, 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%): кровохаркание.

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 (гематокизис), желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): эритема. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%): гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%): гематома в месте функции сосуда, кровотечение в месте функции. Рвота, интоксикация 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 х 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, встречались с частотой >0.01% и <0.1%. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась с частотой <0.01%.

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

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Номер регистрационного удостоверения:

Эффидент®
прасугрел таблетки

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-ЛПНВ), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП(a)) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят подкожно. Начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. 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 контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких 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-кесина типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛПМП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВ) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (a). 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 2019; т.15, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2019; v.15, N 2

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

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» – 20168

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

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

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

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

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 1,199

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 22 апреля 2019 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2019

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2019

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)

Lopatyn 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

РЕДАКЦИОННАЯ

Е.И. Чазов и его роль в становлении эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний	144
---	-----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий	
Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.	149

Кардиоренальные взаимосвязи в фокусе рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты исследования ФАКЕЛ)	
Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В., Кокорин В.А.	159

Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА	
Кисляк О.А., Чукаева И.И., Выгодин В.А.	166

Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона	
Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Жданова О.Н., Лукичев Б.Г., Белякова Л.А., Середа Е.М.	174

Отдаленные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата	
Хрипун А.В., Кастанаян А.А., Малеванный М.В., Куликовских Я.В.	180

Фармакоэпидемиологическое исследование эффективности фиксированных комбинированных препаратов при лечении пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике	
Якухная Е.В., Соляник Е.В., Хитрина В.В., Кузнецова Ю.В.	191

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Индукцированная нагрузкой желудочковая тахикардия как предиктор развития ишемической болезни сердца	
Татаринова А.А., Рыньгач Е.А., Трешкур Т.В., Рыжкова Д.В., Жданова О.Н., Свалов Д.В.	198

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени	
Чистякова М.В., Говорин А.В., Пархоменко Ю.В.	204

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Скрининг лиц с повышенным артериальным давлением в Московской области	
Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Иванова Е.С., Булгакова Е.С., Кабурова А.Н., Жамалов Л.М., Шалыгин Ю.Д., Кутчер А.В., Вернадский С.А.	209

Цены на сердечно-сосудистые лекарственные препараты как показатель доступности лекарств для их рационального использования	
Раззакова Ч.Р., Зиганшина Л.Е.	215

CONTENTS

EDITORIAL

E.I. Chazov and His Role in the Development of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases	144
--	-----

ORIGINAL STUDIES

Current Predictors of Atrial Fibrillation Progression	
Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I.	149

Cardiorenal relationships in the focus of risks of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (observational program FAKEL)	
Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V., Kokorin V.A.	159

Modern recommendations and real clinical practice: the results of the SILA study	
Kislyak O.A., Chukaeva I.I., Vygodin V.A.	166

Detectability of Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Stimulating Hormone Levels Associated with Cardiovascular Diseases in Patients of North-West Region Hospital	
Volkova A.R., Dygun O.D., Zhdanova O.N., Lukichev B.G., Belyakova L.A., Sereda E.M.	174

Long-Term Outcomes of Pharmacoinvasive Reperfusion Strategy Depending on the Choice of Thrombolytic Agent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	
Khripun A.V., Kastanayan A.A., Malevannyi M.V., Kulikovskikh Ya.V.	180

Pharmacoepidemiological Research of the Efficacy of Fixed Dose Combinations in the Treatment of Patients with Arterial Hypertension in Ambulatory Practice	
Yakukhnaya E.V., Solyanik E.V., Khitrina V.V., Kuznetsova Yu.V.	191

NOTES FROM PRACTICE

Ventricular Tachycardia Induced by Exercise Test as a Predictor of Coronary Artery Disease Development	
Tatarinova A.A., Ryngach E.A., Treshkur T.V., Ryzhakova D.V., Zhdanova O.N., Svalov D.V.	198

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Remodeling of the Pulmonary Circulation in Patients with Viral Liver Cirrhosis	
Chistyakova M.V., Govorin A.V., Parkhomenko Yu.V.	204

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Screening of People with High Blood Pressure in Moscow Region	
Drapkina O.M., Shepel R.N., Ivanova E.S., Bulgakova E.S., Kaburova A.N., Zhamalov L.M., Shalyagin Y.D., Kutcher A.V., Vernadskiy S.A.	209

Cardiovascular medicine prices as an indicator of access to medicines and their rational use	
Razzakova C.M., Ziganshina L.E.	215

145 мг Фенофибрат

Для лечения дислипидемии*
при сахарном диабете II типа

**Поможет
остановить
разрушения***

Осложнения сахарного диабета II типа

* В соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» гиплипидемическая терапия (статины, фибраты) должна назначаться для профилактики макрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом и с целью коррекции дислипидемии.

Трайкор, 145 мг
МНН: фенофибрат

Регистрационный номер: ЛСР-002450/08

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 145 мг

[illegible]

* Полученная информация предоставляется в соответствии со стандартистическим законодательством

СМД от 26.02.2018 на основании ИМД от 26.01.2018



Merck



Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴



Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

*Симпатическая НС – симпатическая нервная система.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение. П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета₁-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин.), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитоза (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать; не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендуемая доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг; 3,75 мг; 5 мг; 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендуемая доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны нервной системы – часто: головное головокружение*, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и негипертонические формы бронхиальной астмы, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoprolol V10.0 2014May23. **Конкор® AM (бисопролол+амлодипин).** Регистрационное удостоверение. ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета₁-адреноблокатор селективный + блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия; замедление терапии монопрепаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; ацидоз; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитоза (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; по комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долгосрочная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациенты с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести могут принимать препарат в тех же дозах. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подверженным риску развития почечной недостаточности, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожностью требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органов зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль*, головокружение*; нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышение чувствительности к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA неинфекционного генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показателя AUC могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не удаляется диализом. У пациентов почечного возраста может увеличиваться T_{1/2} и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения альфа-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подверженных общей анестезии, блокада бета₁-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуется сохранять блокаду бета₁-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме препарата бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ возможна одновременная терапия бронходилатирующими средствами. У пациентов с бронхиальной астмой возможно усиление спазмирования дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета₂-адреностимуляторов. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CDS Bisoprolol+Amoldipine V5.0 2015Oct12

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка адекватности выбора лекарственного препарата
у больных, перенесших острый инфаркт миокарда,
в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П.,
Сичинава Д.П., Евдаков В.А. 224

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения
и инсулинрезистентности

Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Стародубова А.В.,
Остроумова Т.М., Бондаренко Д.А. 230

Маммографический скрининг как инструмент оценки
сердечно-сосудистого риска. Часть 1. Кальциноз артерий молочной
железы: патоморфология, распространенность, факторы риска

Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., Стулин И.Д.,
Труханов С.А., Руденко Б.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. 244

Исследования антикоагулянтной терапии у «хрупких» пожилых
пациентов: проблемы терминологии и методологии

Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю.,
Труфанова Г.Ю. 251

Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной
гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем
артериального давления и патогенетические механизмы

Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. 258

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Гибкий режим применения комбинированной антигипертензивной
терапии в условиях снижения артериального давления
до более низких целевых уровней: взгляд кардиолога
и клинического фармаколога

Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю.,
Кузьмина И.М., Синицина И.И. 265

Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса
с позиций доказательной медицины?

Марцевич С.Ю. 271

Применение двойной антиагрегантной терапии при остром
коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве

Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Абугов С.А. 277

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска
при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета
экспертов Российского кардиологического общества, Российского
научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации
терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза,
Российской ассоциации эндокринологов и Национальной
исследовательской лиги кардиологической генетики

Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гуревич В.С.,
Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Сергиенко И.В.,
Шестакова М.В., Алиева А.С., Ахмеджанов Н.М., Бубнова М.Г.,
Галявич А.С., Гордеев И.Г., Езов М.В., Карпов Ю.А.,
Константинов В.О., Недогода С.В., Нифонтов Е.М., Орлова Я.А.,
Панов А.В., Сайганов С.А., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И.,
Уразгильдеева С.А., Халимов Ю.Ш. 282

Подписка на журнал 289

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Assessment of the Adequacy of Drug Choice
in Patients with Acute Myocardial Infarction According
to the PROFILE-IM Registry

Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P.,
Sichinava D.P., Evdakov V.A. 224

POINT OF VIEW

Association between Sympathetic Nervous System Activation,
Obesity and Insulin Resistance

Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Starodubova A.V.,
Ostroumova T.M., Bondarenko D.M. 230

Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk
Assessing. Part 1. Breast Arterial Calcification: Pathomorphology,
Prevalence and Risk Factors

Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., Stulin I.D., Trukhanov S.A.,
Rudenko B.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. 244

Studies of Anticoagulant Therapy in Frail Elderly Patients:
Problems of Terminology and Methodology

Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu.,
Trufanova G.Yu. 251

Cognitive impairment in patients with arterial hypertension:
a relationship with the level and daily blood pressure profile
and pathogenetic mechanisms.

Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D. 258

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

A Flexible Regimen of Combination Antihypertensive Therapy
for Lower Blood Pressure to the Lower Target Level. Viewpoint
of Cardiologist and Clinical Pharmacologist

Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Zaharova G.Yu.,
Kuzmina I.M., Sinitsina I.I. 265

How to solve the problem of drug choice within the same
class from the standpoint of evidence-based medicine?

Martsevich S.Yu. 271

The use of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome
and percutaneous coronary intervention

Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N., Abugov S.A. 277

THERAPY GUIDELINES

Correction of Hypertriglyceridemia as the Way to Reduce
Residual Risk in Diseases Caused by Atherosclerosis. Conclusion
of the Advisory Board of the Russian Society of Cardiology,
the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Eurasian
Association of Therapists, the Russian National Atherosclerosis
Society, the Russian Association of Endocrinologists,
and the National League of Cardiologic Genetics

Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Voyevoda M.I., Gurevich V.S.,
Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Sergiyenko I.V.,
Shestakova M.V., Aliyeva A.S., Akhmedzhanov N.M., Bubnova M.G.,
Galyavich A.S., Gordeyev I.G., Ezhov M.V., Karpov Y.A.,
Konstantinov V.O., Nedogoda S.V., Nifontov E.M., Orlova Y.A.,
Panov A.V., Sayganov S.A., Skibitskiy V.V., Tarlovskaya E.I.,
Urazgildeyeva S.A., Khalimov Y.S. 282

Subscription to the journal 289

Е.И. Чазов и его роль в становлении эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний

E.I. Chazov and His Role in the Development of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases

Академик Евгений Иванович Чазов широко известен в мире своими научными достижениями, он творец и соиздатель по своему жизненному кредо, и его роль в обществе и медицине трудно переоценить. Его заботы в развитии и становлении эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – лишь малая часть его больших свершений, без внимания и поддержки Е.И. Чазова вряд ли можно было ожидать скорого развития этого направления в медицинской науке в нашей стране.

Эпидемиология ССЗ выделилась как самостоятельная наука сравнительно недавно, и, в отличие от более древних наук, имеет время и место рождения. В конце 1950-х годов международное сообщество обратило внимание на рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и высокий уровень смертности от заболевания. Фремингемское исследование явилось тем исследованием, в котором была впервые показана связь артериального давления (АД) и высокого холестерина (ХС) с ИБС и смертностью от нее. Фремингемское исследование также показало, что помимо пола, возраста, повышенного АД и ХС важными факторами риска ИБС являются факторы, связанные с нездоровым образом жизни (курение, низкий уровень физической активности, ожирение). Этому исследованию мы также обязаны понятием «фактор риска», которое сегодня является общепринятым.

Стало понятно, что исходными причинами ССЗ (так называемого эпидемиологического перехода) являются урбанизация и технический прогресс, связанные с изменением характера питания и снижением физической активности населения. Иными словами, наступила эпоха эпидемии болезней цивилизации, которая охватила весь мир [1].

В 1960-х годах в СССР также был зафиксирован рост смертности от ССЗ, что заставило ученых обратиться к изучению возможных причин. Так, А.Л. Мясников знакомится с достижениями западных ученых, принимает в Институте терапии основателей эпидемиологических исследований – П. Уайта и А. Киса, участвует в разработке рекомендаций по лечению и профилактике артериальной гипертензии (АГ) и ИБС Комитета экс-

пертов ВОЗ в Женеве. Первое исследование «Распространение инфаркта миокарда среди населения некоторых городов СССР в связи с уровнем холестерина сыворотки крови и питанием» было проведено в 1958-1961 гг. под руководством И.С. Глазунова в четырех городах страны: Душанбе, Рязань, Архангельск и Таллин. В 1959 г. в Институте терапии под руководством И.А. Рывкина был создан Оргметодотдел для обеспечения массовых исследований ССЗ в стране, который организовал ряд научно-практических конференций (гипертоническая болезнь, атеросклероз, коронарная недостаточность), где разбирались методы и результаты изучения ССЗ. В 1962 г. в рамках Оргметодотдела создана группа эпидемиологии (И.С. Глазунов, Ю.Г. Дромбян, Д.М. Аронов, Л.П. Першакова), которая занималась разработкой методических подходов в популяционных исследованиях ИБС. Были проведены исследования среди служащих и рабочих Центрального статистического управления СССР и завода «Динамо».

Тогда же в начале 1960-х годов проведены первые эпидемиологические исследования на промышленных предприятиях: С.С. Барац (Свердловск), А.В. Баубинене (Каунас), В.С. Волков (Калинин), Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси), М.М. Миррахимов (Фрунзе), Э.Я. Преймате (Рига), К.Р. Седов (Иркутск). Однако отсутствие единых методологических подходов затрудняли анализ и сравнения, так же как и отсутствие диагностических критериев ИБС. Разработка сопоставимых стандартных методов диагностики ИБС при массовых исследованиях привела к созданию стандартного вопросника (J. Rose), стандартной классификации ЭКГ-признаков (Миннесотский код), которые использовались в других странах, и были адаптированы и внедрены в Институте терапии для массовых обследований населения.

В июне 1965 г. в Москве было проведено первое в истории исследований ССЗ международное совещание ВОЗ (на русском языке) – «Техническое совещание по распространенности ишемической болезни сердца», и в этом же году незадолго до смерти А.Л. Мясников обратился в АМН СССР с предложением о создании в Институте терапии отдела эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, и в 1967 г. Е.И. Чазов создал этот отдел уже в рамках Института кардиологии АМН СССР (директор института И.К. Шхвацабая). Руководителем отдела был назначен И.С. Глазунов, сотруд-

Received / Поступила: 25.03.2019

Accepted / Принята в печать: 25.03.2019



Профессор Bernard Lown (США) и академик Е.И. Чазов – сопредседатели международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». Этой организации в 1985 г. была присуждена Нобелевская премия мира



Академик В.Н. Смирнов (директор Института экспериментальной кардиологии), д.м.н. Н.М. Лобова, академик Е.И. Чазов, профессор А.А. Крамер (руководитель радиоизотопной лаборатории) и профессор Г.Г. Арабидзе (руководитель клинического отделения) – на конгрессе Международного общества кардиологов в Японии, Токио, 1978 г.

никами отдела стали В.И. Метелица, Е.В. Кокурина, Т.П. Островская, А.А. Александров, Н.А. Мазур, А.Н. Вихерт и др.

Под руководством А.Н. Вихерта было выполнено клинко-морфологическое исследование ИБС и цереброваскулярной патологии, в котором на аутопсийном материале изучался атерогенез в регионах с различными социальными, географическими, климатическими, антропометрическими, диетическими и бытовыми особенностями (Рига, Таллинн, Тарту, Харьков, Ялта, Ашхабад, Бишкек, Иркутск, Якутск).

В 1967-68 гг. в отделе было спланировано и проведено исследование в Бауманском районе г. Москвы (в 1968 г. руководителем отдела стал В.И. Метелица). Получены четкие параметры распространения ИБС среди населения (по стандартным методам изучения), АГ, гиперхолестеринемии, курения, сахарного диабета и взаимосвязи факторов риска с ИБС и между собой.

В разгар «холодной войны» во время визита Р. Никсона в СССР 22-30 мая 1972 г. по инициативе Е.И. Чазова наряду с другими важными документами между правительствами СССР и США было подписано соглашение о сотрудничестве в области медицинской науки и здравоохранения. Было выделено несколько тем для совместного советско-американского сотрудничества, одна из них называлась «Патогенез атеросклероза», и в ее рамках осуществлялось сравнительное исследование распространенности дислипидотемий и ИБС в СССР и США (с 1972 г.). Москва и Ленинград стали двумя советскими центрами, присоединившимися к американскому исследованию «Lipid Research Clinic program»; координатор Е.И. Чазов). В

рамках сотрудничества были впервые получены данные об уровнях липидов, липопротеидов, и других факторов риска ССЗ среди населения Москвы и Ленинграда, созданы когорты для отслеживания параметров смертности в зависимости от уровней факторов риска (что продолжается до настоящего времени). Было показано, что для советского населения АГ была основным фактором риска, тогда как для американского – нарушения липидного обмена.

Именно это сотрудничество, инициированное Е.И. Чазовым, послужило основным стимулом последующего развития эпидемиологии ССЗ в СССР. Это было счастливое время познания новых научных истин. Наряду с эпидемиологией стала развиваться профилактика ССЗ. На базе лаборатории эпидемиологии ИБС в 1974 г. Е.И. Чазовым был создан «Отдел профилактической и социальной кардиологии» ВКНЦ АМН СССР (рук. М.А. Ахметели), с 1975 г. – «Отдел эпидемиологии и профилактической кардиологии», в котором был создан Поликлинический центр на базе одной из поликлиник Черемушкинского района Москвы (Л.В. Чазова, А.М. Калинина, С.П. Олейников, В.Ю. Лисицын, В.И. Громов, Л.М. Зарицкая, Е.Н. Константинов, А.А. Александров, В.М. Шамарин и др.). Созданы профилактические программы в отношении ИБС и АГ, программы среди детей и подростков, студентов, разработаны методики изучения социальных и психологических аспектов профилактики. Это явилось основой организации соответствующих подразделений в ВКНЦ АМН СССР.

В конце 1982 г. в рамках ВКНЦ АМН СССР Е.И. Чазовым на базе Отдела эпидемиологии и профилакти-

ческой кардиологии был создан Институт профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР (директор Р.Г. Оганов), который в 1988 г. был преобразован во Всесоюзный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ СССР (директор Р.Г. Оганов), с 1991 г. – Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ России (директор Р.Г. Оганов). Все эти годы центр чувствовал поддержку Евгения Ивановича и его интерес к эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. По его инициативе в Москве в 1982 г. был проведен проведен Всемирный конгресс кардиологов, а в 1985 г. – I международный конгресс по профилактической кардиологии.

Из достижений советского времени следует отметить проведение первого регистра инфаркта миокарда (Н.А. Мазур); получение первых данных по распространенности ССЗ и факторах риска в СССР, в основном, на выборках мужчин (Г.С. Жуковский и сотрудники); проведение сравнительного анализа этих показателей в регионах СССР (В.В. Константинов); организация проспективного наблюдения за смертностью обследованных когорт (Д.В. Небиеридзе, А.В. Капустина), создание лаборатории биостатистики в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова в 1975 г. (А.Д. Деев). Заложенные в те годы основы эпидемиологии позволяют и сейчас получать уникальные данные по связи смертности и факторов риска.

К 1980-м годам результаты Фрамингемского исследования были осознаны не только в научных кругах, но и государственными и политическими деятелями, а также стали предметом для информирования широких масс населения. С этого момента в западных странах начинается пропаганда здорового образа жизни среди населения и создание соответствующих для этого условий.

Прошло 25 лет. Отечественная эпидемиологическая школа не утратила своих позиций за годы перестройки, и работы российских эпидемиологов знают в стране и за рубежом. Не только в Москве, но и в Ленинграде (сейчас – в Санкт-Петербурге), Новосибирске, Томске, Тюмени, Кемерово, Архангельске, Рязани проводятся эпидемиологические исследования. Наши ученые принимали участие в международных исследованиях: LRC, MONICA, ERIKA, RLMS, SCORE-Project, INTERHEART, SAHR, Arkhangelsk-study, HAPIEE, INTERSTROKE, EUROASPIRE III, IV и др.

К началу 2000-х годов уровень смертности в большинстве западных государств достиг своего минимума. При этом снижение распространенности поведенческих и биологических факторов риска в среднем обеспечило 56 % вклада в достижение успеха. На собственно лечебные меры пришлось 39 % успеха, и еще 5 % можно было отнести к неопределенным факторам [2].

В нашей стране, напротив, с 1960-х годов начался длительный и практически безостановочный рост смертности, который продолжался вплоть до 2003 г. Одной из наиболее значимых причин роста смертности в 60-70-е годы считалось увеличение распространенности АГ, по всей видимости, связанное с урбанизацией и изменением характера питания населения. Кроме того, в 70-80-е годы получили широкое распространение пьянство и алкоголизм, за исключением короткого периода в середине 80-х годов, так и не став предметом активной борьбы государства, поскольку продажа водки в тот период была одной из значимых статей дохода казны. Сильное ускорение роста смертности населения получил в 90-е годы вследствие выраженного увеличения значимости психосоциального фактора на фоне тяжелых и длительных экономических и социальных потрясений в стране, приведших к обнищанию основной массы населения и смене всей системы общественных ценностей.

Однако эпидемиологические исследования продолжались, и впервые в России на основе национальной представительной выборки (1992-93) была установлена распространенность АГ, курения, ожирения, которые стали референсными практически для всех последующих исследований нового времени [3]. Была показана роль АГ в заболеваемости и смертности ССЗ. Будучи «молчаливым убийцей», АГ уносит миллионы жизней, приводя к инфарктам, инсультам, сердечной недостаточности. В то же время, несмотря на огромное число лекарственных препаратов, контроль АГ, особенно на популяционном уровне, остается невысоким. Это способствовало тому, что в 2003 г. по инициативе Е.И. Чазова началось осуществление Федеральной целевой программы (ФЦП) «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии в России», в которой была запланирована подпрограмма «Мониторинг эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 440 от 16.09.2003 «О разработке системы мониторинга за эпидемиологической ситуацией, связанной с артериальной гипертонией, среди населения 19-64 лет» г. Москва). Главной особенностью эпидемиологического мониторинга является использование представительной выборки из населения регионов-участников – в отличие от официальных данных по заболеваемости, собираемых по обращениям в лечебно-профилактическое учреждение.

Мониторинг позволил получить данные по динамике АГ среди населения; оценить качество лечения больных АГ и перечень реально назначаемых им лекарственных препаратов в каждом регионе-участнике программы, а также процент эффективного лечения. В частности, было установлено, что за период с 2003 по 2008 гг.

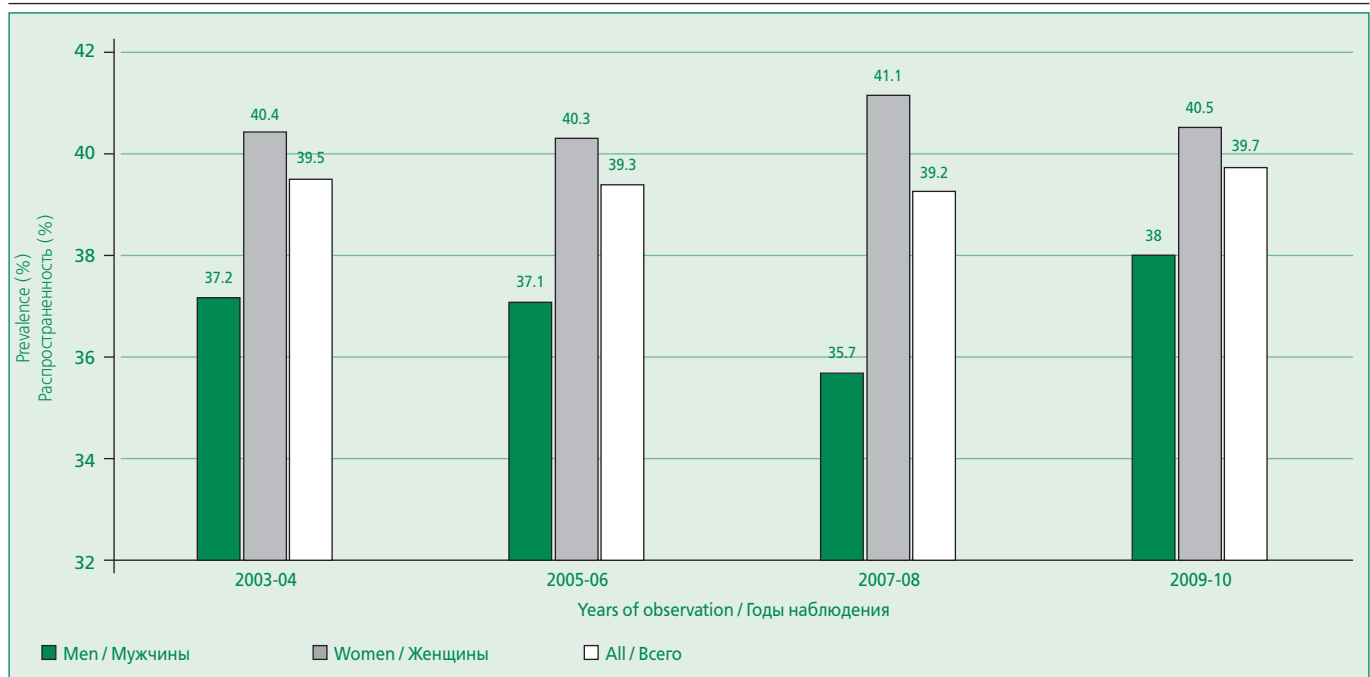


Figure 1. Changes in the prevalence of hypertension among men and women according to monitoring data [41]

Рисунок 1. Динамика распространенности АГ у мужчин и женщин по данным мониторинга [41]

распространенность АГ в России практически не изменилась, и составляла ~40% (рис. 1).

Сопоставляя данные мониторинга с результатами обследования национальной выборки 15-летней давности, отмечалось, что за истекший период распространенность АГ практически не изменилась. Иными словами, полученные данные продемонстрировали

явные неудачи первичной профилактики факторов риска ССЗ, с другой стороны, было показано, что увеличилась частота приема современных рекомендованных лекарственных средств. Более глубокий анализ показателей АД в эти годы выявил, что распространенность высокой АГ статистически значительно уменьшилась, что, безусловно является отражением более

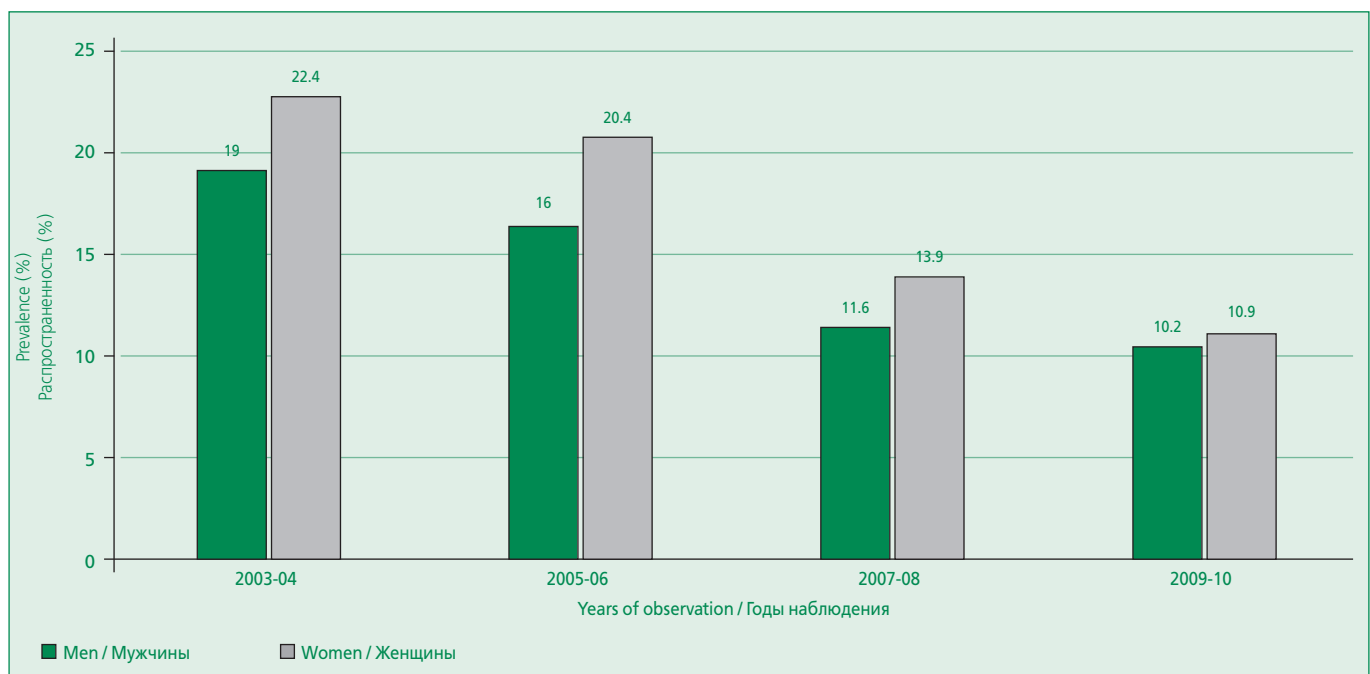


Figure 2. Change in the prevalence of high blood pressure levels ($\geq 160/100$ mm Hg) [4]

Рисунок 2. Динамика высоких уровней АД ($\geq 160/100$ мм рт.ст.) [4]

эффективного лечения (рис. 2), и может служить примером успешности мероприятий программы.

Профилактическая работа первичного звена здравоохранения с населением, направленная на сокращение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, всегда была не на первом месте, уступая лечебным мероприятиям. Данные четырех этапов мониторингования АГ, проведенных с 2003 по 2009 гг. уже в рамках ФЦП, показали высокую распространенность факторов риска среди населения, тем самым подтвердив актуальность первичной профилактики и пропаганды здорового образа жизни.

Таким образом, ФЦП выявила и количественно подтвердила необходимость переориентации здравоохранения России в профилактическом направлении, как минимум, по линии борьбы с АГ и другими ССЗ. Это предполагает усиление просвещения населения в вопросах сердечно-сосудистой патологии, проведения профилактических мероприятий по устранению факторов риска и последствий их влияния, обеспечение высокоэффективными недорогими лекарственными препаратами, улучшение качества лечения больных людей и, главное, проведение агрессивной пропаганды здорового образа жизни.

Полученные данные позволили обосновать проведение крупного многоцентрового эпидемиологического исследования в 2012-2014 гг. «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в регионах РФ» [5]. Исследование было инициировано с целью получения новых данных по эпидемиологии

факторов риска, поскольку кардинально изменилась ситуация со смертностью в нашей стране. Это исследование было в некотором смысле уникальным, поскольку объединило не только центры, в которых традиционно проводились эпидемиологические исследования, но и новые коллективы, которые становились последователями эпидемиологического метода в науке. Исследование было одобрено независимыми Этическими комитетами трех федеральных центров Минздрава России: Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (Москва), Российским кардиологическим научно-производственным комплексом (Москва), Федеральным медицинским исследовательским центром им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург). Многие показатели, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ, до сих пор не включали в эпидемиологические исследования в нашей стране, но оказались весьма востребованными. К сожалению, зарегистрирован рост ожирения и АГ, увеличение частоты курения у женщин на фоне снижения курения среди мужчин [6].

Заканчивая статью об академике Е.И. Чазове и его роли в эпидемиологии ССЗ, хотелось бы отметить, что во многом благодаря ему мы сегодня можем обсуждать вопросы эпидемиологии и профилактики с учеными европейского и мирового уровня, разрабатывать стратегические цели укрепления здоровья населения страны и воспитывать следующее поколение российских эпидемиологов.

References / Литература

1. Omran A.R. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Mem Fund Q.* 1971;49:509-38. doi:10.2307/3349375.
2. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health.* 2011;32:5-22. doi:10.1016/s0140-6736(99)04021-0.
3. Shalnova S.A., Deev A.D., Vihireva O.V., et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. *Profilaktika Zabolevanij i Ukreplenie Zdorov'ja.* 2001;2:3-7 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья. 2001;2:3-7].
4. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia. The results of 2003-2010 Federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(1):9-13 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(1):9-13].
5. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine.* 2013;6:25-34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая Медицина. 2013;6:25-34].
6. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. Prevalence of behaviour risk factors of CVD in Russian population according ESSE-RF study. *Preventive Medicine.* 2014;5:42-52. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. Профилактическая Медицина. 2014;5:42-52].

Current Predictors of Atrial Fibrillation Progression

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*

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

Aim. To identify predictors of progression of atrial fibrillation (AF) in patients with hypertension (HT), coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) with recurrent AF.

Material and methods. The study included 312 patients with recurrent AF. The patients were divided into 3 groups according to a leading underlying condition: essential HT (n=136), CHD (n=112), and CHF with III-IV functional class by NYHA (n=64). The average follow-up duration was 60±3 months. Progression of AF was defined as development of long-standing persistent or permanent AF.

Results. All three groups of patients with recurrent AF revealed progression of the arrhythmia from paroxysmal or persistent to a sustained permanent form during the 5-year prospective follow-up. The rate of AF progression in the patients with CHF was significantly higher and accounted for 59% as compared to 46% in the patients with hypertension (p=0.002) and 51% in the patients with CHD (p=0.008). AF progression in patients with HT correlated significantly with left ventricular (LV) hypertrophy (odds ratio [OR] 1.25; 95% confidence interval [95%CI] 1.03-1.52) and increased arterial wall stiffness (OR 2.3; 95%CI 1.95-2.65). The independent predictors of arrhythmia progression in patients with CHD were a history of myocardial infarction (OR 1.23; 95%CI 0.9-1.5), irreversible LV wall motion abnormalities (OR 1.41; 95%CI 1.1-1.7), and increased plasma level of N-terminal pro-A-type natriuretic peptide (Nt-proANP; OR 1.16; 95%CI 0.8-1.4). Reduction in LV ejection fraction below 40% (OR 0.84; 95%CI 0.7-0.89) and increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (Nt-proBNP; OR 2.3; 95%CI 1.93-2.67) were independent predictors of AF progression from persistent to permanent form in the patients with systolic heart failure.

Conclusion. Progression of AF is related to the underlying cardiovascular disease. The early vascular aging syndrome and LV hypertrophy are the main factors of AF progression in patients with HT. Previous myocardial infarction with irreversible hypokinesia is associated with AF progression in patients with CHD. Reduced LV ejection fraction and increased plasma BNP predict AF progression in patients with CHF.

Keywords: atrial fibrillation, predictors of progression, risk stratification.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Current predictors of atrial fibrillation progression. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):149-158. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158

Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзимова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с рецидивирующей формой ФП.

Материал и методы. В исследование включено 312 больных с рецидивирующей формой ФП. В зависимости от причины возникновения ФП больные были разделены на 3 группы: в I группу включены 136 больных эссенциальной АГ и ФП, во II группу – 112 пациентов с ИБС и ФП, в III – 64 больных с ХСН III-IV функционального класса по NYHA и ФП. Средняя продолжительность наблюдения составила 60±3 мес. Прогрессированием аритмии считали появление длительно персистирующей или постоянной формы ФП.

Результаты. При проведении 5-летнего проспективного наблюдения во всех трех группах больных с рецидивирующей формой ФП было отмечено прогрессирование аритмии от пароксизмальной или персистирующей до устойчивой постоянной формы. Частота прогрессии ФП у больных ХСН была статистически значимо выше (59%), чем у пациентов с АГ (46%; p=0,002) или ИБС (51%; p=0,008). Статистически значимым влиянием на прогрессирование ФП у пациентов с АГ с рецидивирующей формой ФП обладали гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (отношение шансов [ОШ] 1,25; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,03-1,52) и увеличение жесткости сосудистой стенки (ОШ 2,3, 95%ДИ 1,95-2,65). В группе больных ИБС независимыми предикторами прогрессии аритмии были: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ 1,23; 95%ДИ 0,9-1,5), наличие необратимых зон гипокинеза (ОШ 1,41; 95%ДИ 1,1-1,7) и увеличение плазменных уровней N-концевого пропептида предсердного натрийуретического гормона (Nt-proANP; ОШ 1,16; 95%ДИ 0,8-1,4). Снижение фракции выброса ЛЖ <40% (ОШ 0,84; 95%ДИ 0,7-0,89) и возрастание плазменных концентраций N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (Nt-proBNP; ОШ 2,3; 95%ДИ 1,93-2,67) были независимыми предикторами прогрессирования ФП от персистирующей до устойчивой постоянной формы у больных с систолической сердечной недостаточностью.

Заключение. Прогрессирование ФП зависит от основной патологии сердца. Синдром раннего сосудистого старения и гипертрофия ЛЖ являются основными факторами прогрессии ФП у больных АГ. Постинфарктный кардиосклероз с появлением необратимых зон гипокинеза предрасполагает к прогрессированию ФП у пациентов с ИБС. Снижение фракции выброса ЛЖ менее 40% и возрастание плазменных концентраций мозгового натрийуретического пептида могут использоваться для оценки прогрессирования ФП у больных ХСН.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, предикторы прогрессирования, стратификация риска.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):149-158. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158

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

Received / Поступила: 03.03.19

Accepted / Принята в печать: 28.03.19

Atrial fibrillation (AF) is one of the most prevalent heart rhythm disorders; its incidence rate is about 2% in the population at large and continues to rise. International medical community rates AF among three cardiovascular "epidemics of the 21st century" in line with chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus [1]. AF significantly increases the risk for cardiovascular adverse events, ischemic stroke in the first place [2,3]. AF management continues to be one of the most difficult challenges in the modern cardiology. Implementation of electrophysiological methods of rhythm disturbances treatment allows to feel more optimistic about the future, however a lot of debating points remain.

At present it is generally agreed that with the course of time AF tends to progression from short and rare episodes of the arrhythmia to development of stable permanent form [4]. Only a small part of patients keeps paroxysmal AF for several decades. In accordance with a number of studies incidence rate of conversion of persistent AF in a permanent one ranges from 20 to 30% during 1-3 years of a follow-up [4].

In 2014, J. Heijman et al. described a model of AF origin and progression [5] and outlined three factors which contribute to the arrhythmia persistence: genetic susceptibility, arrhythmogenic cardiomyopathy and myocardial structural remodeling in various heart pathologies. Evolution of AF depends on prevalence of one or the other mechanism. For instance, genetic susceptibility is considered to be the main cause of idiopathic AF in young age, progression of the arrhythmia in these patients correlates with severity of arrhythmogenic cardiomyopathy and development of cardiovascular diseases.

According to the J. Heijman's opinion genetic factors do not play any significant part in majority of cases of paroxysmal AF. Arrhythmia progression depends on age and underlying cardiovascular diseases. J. Heijman et al. also consider cardiovascular predictors as determinants of persistent AF conversion in more sustained forms [5].

The following predictors of AF progression were proved to be the most significant: old age, CHF, arterial hypertension (HT) and valvular heart diseases [6,7]. Such conditions as diabetes mellitus, obesity, coronary heart disease (CHD), sleep apnea and chronic renal failure are considered the less studied [8,9].

HT is diagnosed in 30% of AF patients and regarded as the most prevalent cause of the arrhythmia [10]. The risk for AF development also correlates with degree of HT and high amplitude of pulse pressure [11]. Antihypertensive treatment with target blood

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота в общей популяции достигает 2%, и продолжает увеличиваться. ФП отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых эпидемий XXI века наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом [1]. Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего, ишемического инсульта [2,3]. Лечение ФП остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. Внедрение электрофизиологических методов лечения аритмий позволяет смотреть в будущее с большим оптимизмом, тем не менее, остается много дискуссионных вопросов.

В настоящее время общепризнанно, что с течением времени ФП имеет тенденцию к прогрессированию от коротких и редких эпизодов аритмии до появления устойчивой постоянной формы [4]. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1-3 лет наблюдений [4].

В 2014 г. J. Heijman и соавт. описали модель возникновения и прогрессирования ФП [5]. По мнению авторов, существует три основных фактора, определяющих персистирование аритмии: генетическая предрасположенность, аритмогенная кардиомиопатия и структурное ремоделирование миокарда при различной патологии сердца. Эволюция течения ФП и ее форма зависит от превалирования одного механизма над другим. Так, например, наличие генетической предрасположенности можно считать основной причиной идиопатической ФП в молодом возрасте, прогрессирование аритмии у этих пациентов взаимосвязано с выраженностью аритмогенной кардиомиопатии и появлением сердечно-сосудистых заболеваний.

У большинства больных с пароксизмальной формой ФП, как считает J. Heijman, роль генетических факторов в развитии аритмии невелика. Прогрессирование аритмии зависит от возраста и наличия сердечно-сосудистой патологии. Также, по мнению J. Heijman и соавт. у пациентов с персистирующей ФП трансформацию аритмии в более устойчивые формы определяет наличие сердечно-сосудистых предикторов прогрессирования [5].

Среди доказанных предикторов прогрессирования ФП наиболее значимыми считают: пожилой возраст, ХСН, артериальную гипертензию (АГ) и пороки клапанов [6,7]. К менее изученным предикторам можно отнести: сахарный диабет, ожирение, ишемическую болезнь сердца (ИБС), апноэ во время сна и хроническую болезнь почек [8,9].

Наиболее распространенной причиной возникновения ФП считают АГ, которая диагностируется у 30% больных с данным нарушением ритма [10]. При повышении степени АГ и высокой амплитуде пульсового давления риск развития ФП также увеличивается [11]. Назначение антиги-

pressure achievement allows to prevent AF onset or to decrease number of arrhythmia relapses.

CHF is one of the most significant risk factors for AF origin and progression. 6-8% of the CHF patients yearly develop AF, at that incidence of AF onset depends on CHF severity [12]. In accordance with the Cardiovascular Health Study multifactor analysis data CHF multiplies by three the risk of AF development [13]. The Record AF, Euro Heart Survey on AF and ORBIT-AF studies have also demonstrated CHF to be the leading predictor of AF progression from paroxysmal to more sustained forms [4,6,14]. Mechanism of AF onset in CHF patients is related to fibrosis of the atrial tissue, which is a distinctive feature of arrhythmogenic remodeling [15]. Atrial fibrosis is a multifactor process resulted from difficult cooperation of neurohumoral and cellular mediators. Such factors as rennin-angiotensin-aldosterone system activation, inflammation and oxidative stress are regarded as the triggers for atrial fibrosis [16,17].

Whereas CHD is one of the most frequent causes of AF development it is rather difficult to prove relation between myocardial ischemia and the arrhythmia origin. Patients with CHD, confirmed by coronary angiography, but with no CHF signs only reveal AF in 0.2-0.8% of cases. The Coronary Artery Surgical study (2007), which enrolled 18,000 patients with stable forms of CHD, found out AF in 0.6% of the patients, at that it was paroxysmal AF in majority of the cases. AF in CHD with no history of previous myocardial infarction is thought to be most often related with severe multi-vessel disease of coronary arteries [18].

There are several studies in the modern medical literature which evaluated risk factors for AF origin, however predictors of its progression have not been clearly defined. In this respect the identification of new predictors of AF progression and estimation of their effects on the arrhythmia pathogenesis appears relevant.

The aim of the study was to find out predictors of atrial fibrillation progression in hypertensive, CHD and CHF patients with paroxysmal or persistent AF.

Material and methods

A total of 312 patients with paroxysmal or persistent AF were enrolled into the study. Inclusion criterion was HT, CHD and/or CHF presence along with a documented AF paroxysm.

Exclusion criteria were the following: secondary HT; acute coronary syndrome; inflammatory heart diseases; valvular heart diseases; severe kidney, liver or lung pathology; anemia; thyroid disorders; class

пертензивной терапии и достижение целевых значений артериального давления позволяют предотвратить появление ФП, или уменьшить количество рецидивов аритмии.

ХСН – один из наиболее значимых факторов риска появления и прогрессирования ФП. У 6-8% пациентов с ХСН ежегодно развивается ФП, при этом частота развития зависит от тяжести ХСН [12]. По данным многофакторного анализа Cardiovascular Health Study, наличие ХСН увеличивает в 3 раза риск развития ФП [13]. Роль ХСН как ведущего предиктора прогрессирования ФП из пароксизмальной в более устойчивые формы была продемонстрирована в исследованиях Record AF, Euro Heart Survey on AF и ORBIT-AF [4,6,14]. Механизм возникновения ФП при ХСН связан с развитием фиброза предсердной ткани, который является отличительной чертой аритмогенного ремоделирования [15]. Предсердный фиброз – многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогуморальных и клеточных медиаторов. Триггерами предсердного фиброза считают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаление и окислительный стресс [16,17].

Несмотря на то, что ИБС является одной из частых причин возникновения ФП, доказать связь ишемии миокарда как предиктора развития аритмии представляется не такой простой задачей. У больных ИБС, подтвержденной при коронарографии, но не имеющих признаков ХСН, вероятность обнаружения ФП составляет всего 0,2-0,8%. В исследовании Coronary Artery Surgical study (2007) при обследовании 18000 пациентов со стабильными формами ИБС было обнаружено, что ФП выявляют в 0,6%, при этом в подавляющем большинстве случаев обнаруживают пароксизмальную форму аритмии. ФП при ИБС в отсутствие перенесенного инфаркта представляют как длительный процесс, часто связанный с выраженным многососудистым поражением коронарных артерий [18].

В современной медицинской литературе встречаются исследования, посвященные изучению факторов риска развития ФП, однако предикторы прогрессирования аритмии четко не определены. В связи с этим выявление новых предикторов прогрессирования и изучение их роли в патогенезе ФП представляется весьма актуальным.

Цель исследования – выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у больных АГ, ИБС и ХСН с пароксизмальной или персистирующей формой ФП.

Материал и методы

В исследование включено 312 больных с пароксизмальной или персистирующей формой ФП. Критерием включения было наличие у больных АГ, ИБС и/или ХСН, документированного пароксизма ФП.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; острый коронарный синдром; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анеми; заболевания щитовидной железы;

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics Клиническая характеристика	Group I (hypertension + AF) I группа (АГ+ФП)	Group II (CHD + AF) II группа (ИБС+ФП)	Group III (CHF + AF) III группа (ХСН+ФП)
Number of patients, n / Количество пациентов, n	136	112	64
Age, years / Возраст, лет	56.2±4.9	66.4±3.3	69.4±3.9
Women, n (%) / Женщины, n (%)	80 (59)	72 (64)	26 (41)
Men, n (%) / Мужчины, n (%)	56 (41)	40 (36)	38 (59)
Hypertension, n (%) / АГ, n (%)	136 (100)	40 (36)	22 (34)
CHD, n (%) / ИБС, n (%)	–	112 (100)	64 (100)
Angina pectoris FC I-III, n (%) / стенокардия I-III ФК, n (%)	–	91 (81)	32 (50)
History of myocardial infarction, n (%) / Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	–	25 (22)	44 (69)
CHF (NYHA) / ХСН (NYHA)			
FC I-II, n (%) / I-II ФК, n (%)	25 (18)	40 (36)	–
FC III-IV, n (%) / III-IV ФК, n (%)	–	–	64 (100)
History of stroke, n (%) / ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (4)	4 (4)	4 (6)
COPD, n (%) / ХОБЛ, n (%)	4 (3)	5 (4)	2 (3)
Diabetes mellitus, n (%) / Сахарный диабет, n (%)	20 (15)	15 (13)	7 (11)
Data are presented as M±SD, unless otherwise noted CHD – coronary heart disease, CHF – chronic heart failure, AF – atrial fibrillation, FC – functional class, COPD – chronic obstructive pulmonary disease Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ФК – функциональный класс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

III obesity; cancer; pregnancy; mental disorders; alcohol abuse.

Patients were divided into 3 groups depending on a cause of AF origin: I group included 136 patients with essential HT, II group – 112 patients with CHD, III group – 64 patients with NYHA III-IV CHF. Clinical characteristics of the patients are listed in the Table 1.

Essential HT was diagnosed after detailed evaluation of the disease history and examination of a patient to exclude secondary HT. CHD was diagnosed based on specific patients' complaints, history of previous myocardial infarction, focal electrocardiogram (ECG) changes or left ventricular (LV) regional wall motion abnormalities reported by echocardiography. 64% of the CHD patients underwent coronary angiography, the others – myocardial computer tomography with the cardiac calcium score detection.

All of the patients with NYHA III-IV CHF suffered with CHD, at that 70% of them had a history of myocardial infarction. A stage of CHF was diagnosed in accordance with the National guidelines of the Society of specialists on heart failure (2013). Severity of CHF was evaluated based on the New-York Heart Association (NYHA) criteria.

To prevent AF paroxysms anti-arrhythmic therapy was prescribed. 31 patients (23%) of the group I, 30 (27%) – of the group II and 30 (47%) – of the group III received amiodarone. Sotalol was prescribed in 17 (13%) patients of I group and in 26 (23%) – of II group. 31 (23%) hypertensive patients with

ожирение III степени; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания; злоупотребление алкоголем.

В зависимости от причины возникновения ФП больные были разделены на 3 группы: в I группу включены 136 больных эссенциальной АГ и ФП, во II группу – 112 пациентов с ИБС и ФП, в III – 64 больных с ХСН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA и ФП. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Диагноз эссенциальной АГ устанавливали после тщательного изучения анамнеза заболевания и обследования больного для исключения вторичного характера АГ. ИБС была диагностирована на основании характерных жалоб больных, данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда, наличия очаговых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) или зон акинеза по эхокардиографии. У 64% пациентов с ИБС выполнена коронароангиография, остальным проводилась компьютерная томография миокарда с определением коронарного кальциевого индекса.

Все больные ХСН III-IV ФК (NYHA) страдали ИБС, в том числе, 70% имели постинфарктный кардиосклероз. Определение стадии ХСН проводилось в соответствии с Национальными рекомендациями общества специалистов по сердечной недостаточности (2013). Оценка тяжести ХСН проводилась по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA).

Для профилактики пароксизмов ФП назначалась антиаритмическая терапия. Амiodарон принимали 31 (23%) больной I группы, 30 (27%) пациентов II группы и 30 (47%) больных III группы. Соталол получали 17 (13%) больных I группы и 26 (23%) пациентов II группы. Антиаритмические

paroxysmal AF received anti-arrhythmic drugs of IC class (etacisin, allapinin or propafenone). 8 patients had undergone a radiofrequency ablation. Mean dimensions of the left atrium (LA) exceeded normal size in the examined groups and were 4.5 ± 0.2 cm, 4.7 ± 0.2 cm and 5.1 ± 0.1 cm, respectively.

Patients were followed from September 2010 to June 2016 (an average duration of the follow-up was 60 ± 3 months). Every 3 months patients were surveyed by telephone and every year they underwent clinical examination and laboratory-instrumental testing, which included: ECG recording, 24-hour ECG monitoring, echocardiography as well as evaluation of arterial wall stiffness, pulse wave velocity, parameters of endothelium dysfunction, serum levels of N-terminal pro-A-type natriuretic peptide (Nt-proANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (Nt-proBNP). Equilibrium radionuclide ventriculography (ERVG) was also conducted.

Parameters of arterial stiffness were evaluated by computer oscillometry of the brachial artery using the APKO-8-RIC analyzer (ООО Globus, Russia). Testing was only conducted in those who had restored sinus rhythm. Arterial stiffness was estimated by assessment of the brachial artery pulse wave shape using the oscillometric method.

Endothelial vasomotor function was assessed by the ultrasound test of reactive hyperemia in accordance with the D. Celermajer method (1992) using the protocol described in the International working group guidelines. We used the digital ultrasound system SONOS 5500 (Philips Medical Systems).

Diastolic and systolic functions of the left and right ventricles were assessed by the ERVG. The information was registered with the help of the BASICAM gamma camera (Siemens, Germany) and the national system of data collection and processing developed by the Rada-Gold+ company.

To detect levels of Nt-proBNP and Nt-proANP venous blood samples analysis was performed in all the enrolled patients. Testing was carried out with the help of the microparticle enzyme immunoassay (MEIA) in the EDTA plasma (Biomedica Gruppe, Austria).

Development of long-standing persistent (up to 1 year) or permanent AF was considered the arrhythmia progression.

The received results were processed with the help of the Statistica 8.0 program (Statsoft Inc., USA) using standard statistical methods. Indices of AF progression were detected by the Kaplan-Meier method. Influence of qualitative parameters on the time span to AF sustained forms development was estimated

препараты IC класса (этацизин, аллапинин или пропafenон) принимал 31 (23%) пациент с АГ с пароксизмальной формой ФП. Радиочастотная абляция была выполнена 8 больным. Средние показатели размера левого предсердия в исследуемых группах были выше нормы, и составили $4,5 \pm 0,2$ см, $4,7 \pm 0,2$ см и $5,1 \pm 0,1$ см соответственно.

Проспективное наблюдение за больными проводилось с сентября 2010 г. по июнь 2016 г. (средняя продолжительность наблюдения составила 60 ± 3 мес), и включало выполнение каждые 3 мес телефонных контактов с пациентами, ежегодного общеклинического и лабораторно-инструментального обследования: ЭКГ, суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию. Помимо этого, пациентам проводилась оценка жесткости сосудистой стенки, скорости распространения пульсовой волны, параметров дисфункции эндотелия, плазменных уровней N-концевого пропептида предсердного натрийуретического гормона (Nt-proANP) и N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (Nt-proBNP), а также радионуклидная равновесная вентрикулография.

Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам выполнялась объемная компьютерная осцилометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия). Исследование проводилось только тем пациентам, которые восстановили синусовый ритм. Артериальная ригидность была оценена путем анализа формы периферической пульсовой волны плечевой артерии осциллометрическим методом.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer (1992). При отработке теста в качестве руководства применялся протокол, описанный в рекомендациях Международной рабочей группы. Использовалась цифровая ультразвуковая система SONOS 5500 Imaging System (Philips Medical Systems).

Для оценки диастолической и систолической функции левого и правого желудочка проводилась радионуклидная равновесная вентрикулография. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (Siemens, Германия) и отечественной системы сбора и обработки данных («Рада Голд+», Россия).

Для определения уровней NT-proBNP и NT-proANP всем больным, включенным в исследование, выполнялся забор венозной крови. Исследование выполнялось с помощью иммуноферментного набора на микрочастицах (MEIA) в ЭДТА-плазме (Biomedica Gruppe, Австрия).

Прогрессированием аритмии считали появление длительно персистирующей (до 1 года) или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США) с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Показатели прогрессии ФП определялись методом

by the Gehan-Wilcoxon test. Impact of quantitative parameters on the arrhythmia progression was evaluated using the Cox linear regression model. Indices with a level of significance <0.05 in accordance with the results of the multiple regression model analysis were regarded as independent prognostic factors of AF progression.

The ROC (Receiver Operator Characteristic) analysis with area under the curve (AUC) calculation was used to estimate threshold values of prognostically significant parameters. Prognostic relevance of an index was considered statistically significant if lower 95% confidence interval (95%CI) limit of the AUC value was more than 0.5.

Results

All three groups of the AF patients progressed from paroxysmal or persistent to a sustained permanent form. The index of AF progression was 46% in the hypertensive patients, 51% – in the CHD patients and 59% – in the CHF patients. Statistically significant distinctions were found out between I and III groups ($p=0.002$) and between II and III groups ($p=0.008$) (Fig. 1). Anti-arrhythmic therapy promoted longer period of sinus rhythm maintenance in all three groups of the patients.

During the prospective follow-up it was found out that patients with AF progression were statistically significantly older, had larger dimensions of the LA and less values of LV ejection fraction (LV EF) than patients with no AF progression.

To estimate significance of clinical signs, echocardiographic indices, parameters of arterial stiffness and endothelial dysfunction for prognosis of AF progression in the group of hypertensive patients these variables were included in the Cox regression model.

The multi-factor analysis had demonstrated that LV hypertrophy (LVH) and increased arterial stiffness significantly influenced AF progression in hypertensive patients with paroxysmal AF. The revealed parameters were the independent predictors of the arrhythmia progression in the hypertensive patients. For each predictor the odds ratio (OR) and 95%CI were calculated (Table 2).

To determine borderline values of the pulse wave velocity the ROC-analysis was performed (Fig. 2). Pulse wave velocity more than 1106 cm/s in the hypertensive patients with recurrent AF predicted conversion from paroxysmal to permanent form with sensitivity of 66.6% and specificity of 63.8%.

In accordance with the multi-factor analysis data the following parameters had demonstrated statistically significant impact on the arrhythmia progression

Каплана-Майера. Влияние качественных параметров на время до развития устойчивых форм ФП оценивалось с помощью критерия Гехана-Вилкоксона. Влияние количественных показателей на развитие прогрессирования аритмии оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Показатели с коэффициентом значимости менее 0,05 по результатам анализа множественной регрессионной модели считались независимыми прогностическими факторами прогрессирования ФП.

Пороговые значения прогностических значимых параметров оценивались с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic analysis) с расчетом площади под характеристической кривой (Area Under the Curve, AUC). Прогностическая значимость показателя оценивалась как статистически значимая при условии, если нижняя граница 95% доверительного интервала (95%ДИ) величины AUC составляла более 0,5.

Результаты

Во всех трех группах больных с ФП было отмечено прогрессирование аритмии от пароксизмальной или персистирующей до устойчивой постоянной формы. Показатель прогрессии ФП у больных АГ составил 46%, у пациентов с ИБС – 51%, у больных ХСН – 59%. Были выявлены статистически значимые различия между I и III группами ($p=0,002$) и между II и III группами ($p=0,008$) (рис. 1). Обнаружено, что назначение антиаритмических препаратов способствовало более продолжительному периоду существования синусового ритма как у больных АГ, ИБС, так и у пациентов с ХСН.

При проспективном наблюдении всех трех групп пациентов с ФП было установлено, что больные с прогрессированием ФП были статистически значимо старше, имели статистически значимо большие размеры левого предсердия (ЛП) и более низкие значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), чем пациенты без прогрессирования.

В группе больных АГ с пароксизмальной формой ФП (I группа) была оценена значимость клинических параметров, показателей эхокардиограммы, жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия для прогноза прогрессирования ФП в более устойчивые формы. Выбранные параметры были включены в регрессионную модель Кокса для анализа прогностической значимости.

При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на прогрессирование ФП у больных АГ с пароксизмальной формой ФП обладали гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и увеличение жесткости сосудистой стенки. Выявленные параметры являются независимыми предикторами прогрессирования аритмии у пациентов с АГ. Для каждого предиктора были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95%ДИ (табл. 2).

Для определения пограничных значений скорости пульсовой волны был выполнен ROC-анализ (рис. 2). У больных АГ с пароксизмальной формой ФП при увеличении скорости пульсовой волны более 1106 см/сек можно с чувстви-

Table 2. Independent factors of AF progression in hypertensive patients

Таблица 2. Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов с АГ

Factors of progression Факторы прогрессирования	OR ОШ	95%CI 95%ДИ	p
LVH (echocardiography) / ГЛЖ (эхокардиография)	1.25	1.03-1.52	0.002
Increased arterial wall stiffness / Увеличение жесткости сосудистой стенки	2.3	1.95-2.65	0.0006
LVH – left ventricular hypertrophy, OR – odds ratio, CI – confidence interval ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал			

Table 3. Independent factors of AF progression in CHD patients

Таблица 3. Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов с ИБС

Factors of progression Факторы прогрессирования	OR ОШ	95%CI 95%ДИ	p
History of myocardial infarction Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	1.23	0.9-1.5	0.004
Irreversible wall motion abnormality (ERVG) Необратимые изменения локальной сократимости (РРВГ)	1.41	1.1-1.7	0.0006
Increased Nt-proANP, nmol/l Увеличение Nt-proANP, нмоль/л	1.16	0.8-1.4	0.00002
OR – odds ratio, CI – confidence interval, ERVG – equilibrium radionuclide ventriculography ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, РРВГ – радионуклидная равновесная вентрикулография			

in the group of CHD patients with paroxysmal AF: history of myocardial infarction, irreversible LV wall motion abnormalities and increased plasma Nt-proANP (Table 3).

Increase in Nt-proANP level >13.36 nmol/l in the CHD patients with paroxysmal AF predicted conversion from paroxysmal to permanent form with sensitivity of 69.2% and specificity of 62% (Fig. 3).

The CHF patients with persistent AF revealed the following parameters significantly influenced the arrhythmia progression: decrease in LV EF $<40\%$ (OR 0.84; 95%CI 0.7-0.89) and elevated Nt-proBNP plasma levels (OR 2.3; 95%CI 1.93-2.67). To determine Nt-proBNP borderline values the ROC-analysis was performed (Table 4).

Increase in Nt-proBNP >903 pg/ml in the CHF patients with persistent AF predicted conversion to permanent form with sensitivity of 92.1% and specificity of 84.6% (Fig. 4).

Discussion

The examined sample of patients was represented by the three groups of AF patients with different underlying heart diseases. Increased arterial stiffness and LVH were the predictors of AF sustained forms development in the patients with HT. Appearance of irreversible areas of hypokinesia promoted AF progression in the CHD patients with previous myocardial infarction. LV systolic dysfunction determined rapid progression of AF in the CHF patients.

Elderly age is regarded as the risk factor for AF progression by the majority of researchers studying

тельностью 66,6% и специфичностью 63,8% прогнозировать переход ФП из пароксизмальной в постоянную форму.

Многофакторный анализ показателей в группе больных ИБС с пароксизмальной формой ФП выявил, что статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии обладали: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие необратимых зон гипокинеза и увеличение плазменных значений Nt-proANP (табл. 3).

При увеличении Nt-proANP $>13,36$ нмоль/л можно с чувствительностью 69,2% и специфичностью 62% у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП прогнозировать переход аритмии в перманентную форму (рис. 3).

Статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии у больных ХСН с персистирующей формой ФП обладали: снижение ФВ ЛЖ $<40\%$ (ОШ 0,84; 95%ДИ 0,7-0,89) и возрастание плазменных значений Nt-proBNP (ОШ 2,3; 95%ДИ 1,93-2,67). Для определения пограничных значений Nt-proBNP был выполнен ROC-анализ (табл. 4).

У больных ХСН с персистирующей формой ФП при увеличении Nt-proBNP >903 пг/мл можно с чувствительностью 92,1% и специфичностью 84,6% прогнозировать переход аритмии в постоянную форму (рис. 4).

Обсуждение

Обследованная нами выборка пациентов была представлена тремя группами больных с ФП, имеющих различные нозологии. У пациентов с АГ маркерами развития устойчивых форм ФП были увеличение жесткости сосудистой стенки и появление ГЛЖ. Прогрессирование ФП наблюдалось у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом при возникновении необратимых зон гипокинеза. Появление систолической дисфункции ЛЖ определяет быстрое прогрессирование ФП у больных ХСН.

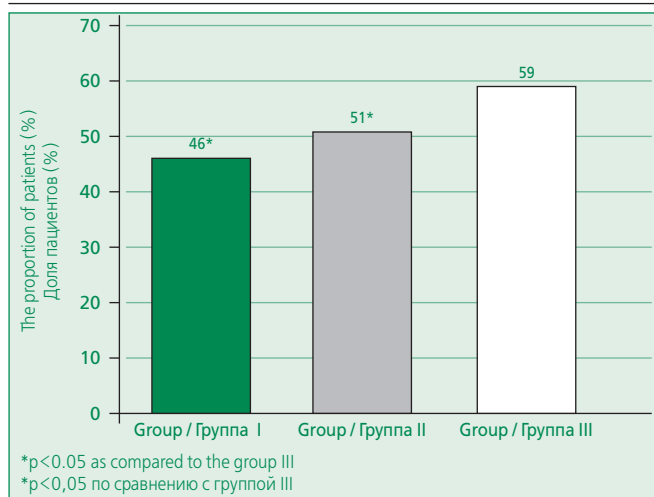


Figure 1. Comparison of mean values of AF progression in the groups by the results of the prospective follow-up

Рисунок 1. Сравнение среднего значения прогрессии ФП в основных группах по данным проспективного наблюдения

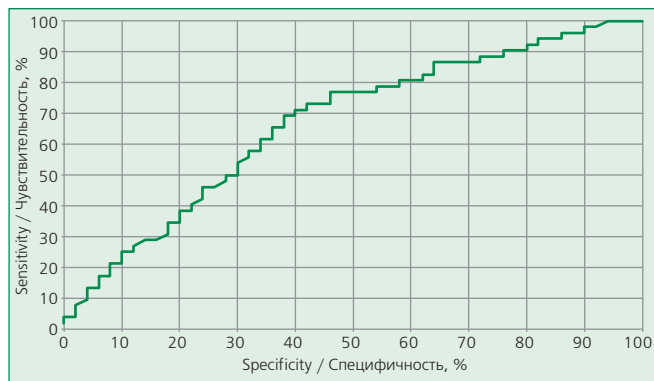


Figure 3. ROC-curve of Nt-proANP level for predicting the conversion of paroxysmal AF in more sustained forms in patients with CHD

Рисунок 3. ROC-кривая Nt-proANP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП

AF evolution. For instance, S.I. Im et al. determined the following main factors of the arrhythmia progression: age above 75 years, presence of atrial arrhythmia throughout a follow-up, high body mass index, low LV EF, presence of LVH and severe mitral regurgitation [19].

LVH and increased arterial stiffness, revealed in our study, testify to target organ damage in HT and promote the cardiovascular system remodeling by the way of the early vascular aging syndrome and the hypertensive heart disease development.

LA size is generally accepted to be the best-known risk factor for AF progression in wide variety of diseases. According to the well-known aphorism "AF gives rise to AF", electrical atrial remodeling can be

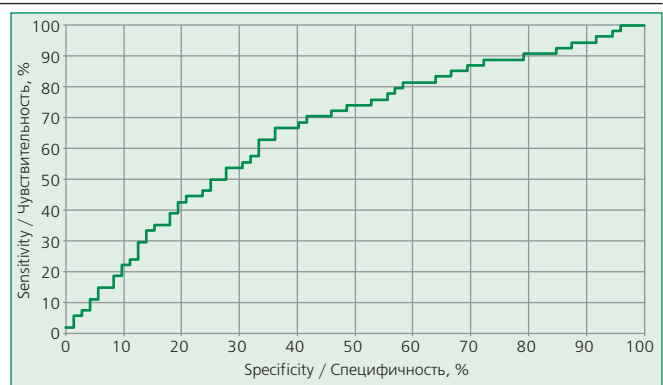


Figure 2. ROC-curve of the pulse wave velocity for predicting the conversion of paroxysmal AF in more sustained forms in hypertensive patients

Рисунок 2. ROC-кривая скорости пульсовой волны для прогнозирования перехода аритмии в более устойчивые формы у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

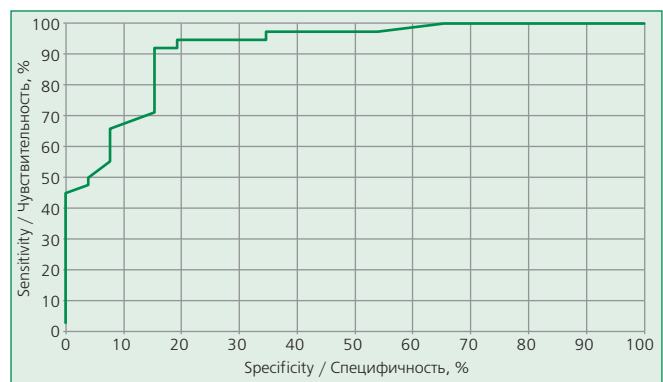


Figure 4. ROC-curve of Nt-proBNP level for predicting the AF conversion in more sustained forms in patients with CHF

Рисунок 4. ROC-кривая Nt-proBNP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных ХСН

Пожилой возраст как фактор риска прогрессирования ФП признается большинством исследователей, изучающих эволюцию ФП. Так, в работе S.I. Im и соавт. основными факторами прогрессирования аритмии были названы: возраст старше 75 лет, наличие предсердной аритмии на протяжении всего периода наблюдения, высокий индекс массы тела, низкая ФВ ЛЖ, наличие ГЛЖ и выраженная митральная регургитация [19].

Выявленные в нашем исследовании ГЛЖ и увеличение жесткости сосудистой стенки свидетельствуют о поражении органов-мишеней при АГ и определяют ремоделирование сердечно-сосудистой системы в виде развития синдрома раннего сосудистого старения (early vascular aging syndrome) и «гипертонического» сердца.

Наиболее изученным фактором прогрессии ФП при самых разнообразных нозологиях принято считать размер левого предсердия (ЛП). Согласно известному афоризму «ФП порождает ФП» электрическое ремоделирование

Predictors of AF Progression Предикторы прогрессирования ФП

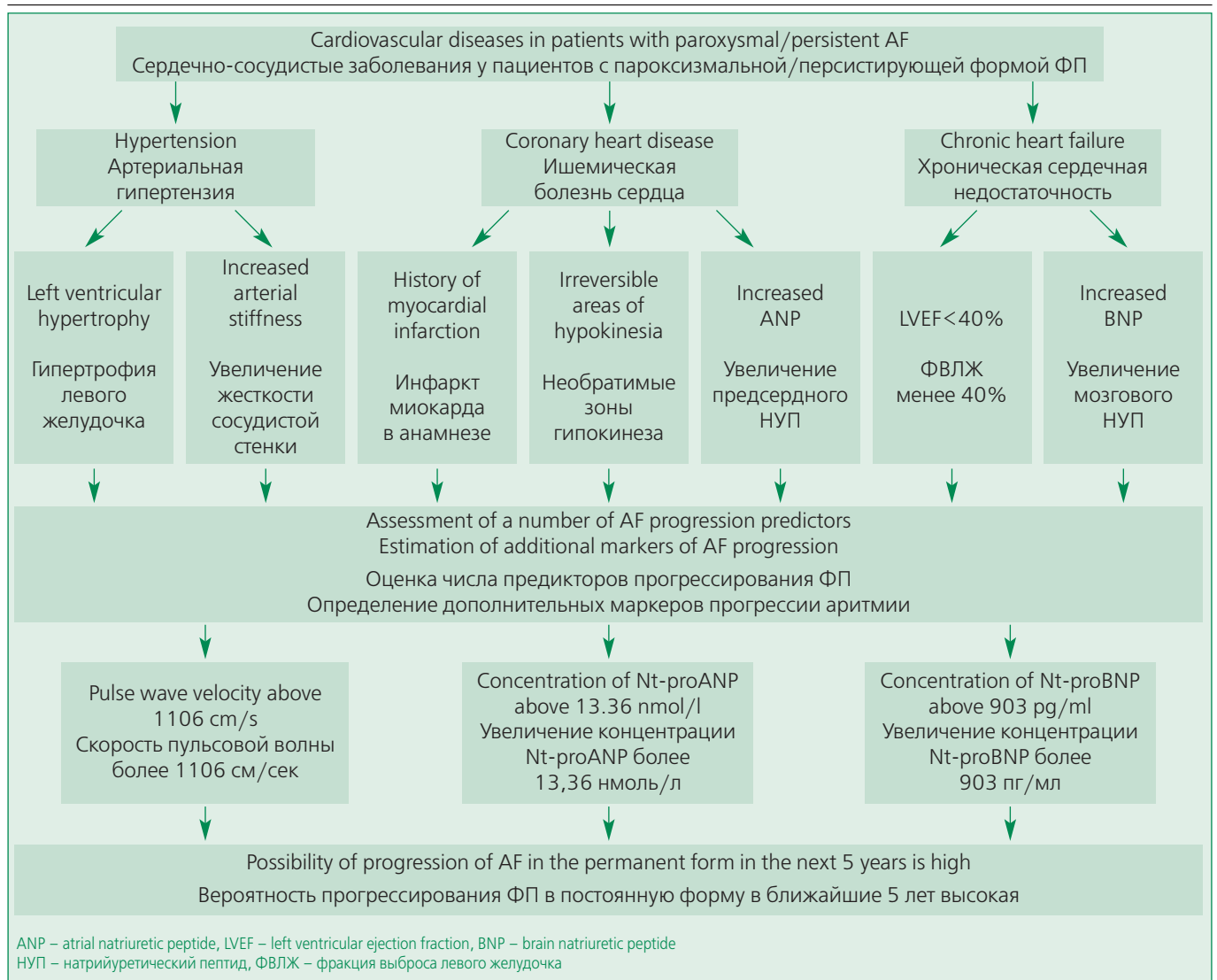


Figure 5. Algorithm for estimation of the risk for the arrhythmia progression from paroxysmal/persistent to the permanent form

Рисунок 5. Алгоритм оценки риска прогрессирования аритмии из пароксизмальной/персистирующей в постоянную форму ФП

considered as a universal mechanism of AF progression.

In hypertensive patients with paroxysmal AF the LA can be enlarged as a result of the hypertensive heart disease development or due to the arrhythmic remodeling owing to AF per se. Severe LV systolic dysfunction results in significant mitral regurgitation, overload of the LA, profound anatomical defects and steady enlargement of LA volume. Low LV EF, revealed in the patients with systolic heart failure, was the leading predictor of AF progression which is consistent with the Cardiovascular Health Study, Euro Heart Survey on AF, AFCHF and some other trails [5, 7, 15].

The results of our work suggest that AF progression in a greater degree depends on the myocardial structural remodeling due to cardiovascular diseases and to a lesser degree – on “arrhythmogenic car-

предсердий можно рассматривать как универсальный механизм прогрессирования ФП.

У пациентов с АГ с пароксизмальной формой ФП увеличение ЛП может быть проявлением гипертонического сердца, или же связано с аритмическим ремоделированием вследствие самой ФП. Развитие тяжелых изменений систолической функции ЛЖ приводит к выраженной митральной регургитации, перегрузке ЛП, значимым анатомическим повреждениям и стойкому увеличению объема ЛП. Низкие значения ФВ ЛЖ, выявленные у пациентов с систолической СН, являются ведущим предиктором прогрессирования ФП, что согласуется с исследованиями Cardiovascular Health Study, Euro Heart Survey on AF, AFCHF и другими [5, 7, 15].

На основании результатов нашей работы можно полагать, что прогрессирование ФП в большей степени зависит от структурного ремоделирования миокарда при появлении сердечно-сосудистых заболеваний, и в меньшей степени – от

diomyopathy", induced by long-term AF persisting. The revealed predictors of AF progression reflected severity of an underlying heart disease, which is presented in our algorithm for estimation of the AF progression risk (Fig.5).

Conclusion

Consequently, evolution of AF clinical course and its progression depends on underlying heart pathology. The syndrome of early vascular ageing and LVH are the main factors of AF progression in hypertensive patients. Postinfarction cardiosclerosis with formation of irreversible LV wall motion abnormalities predisposes to AF progression in patients with CHD. Decrease in LV EF less than 40% and increase in serum levels of brain natriuretic peptide can be used for estimation of AF progression in patients with CHF.

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

аритмогенной кардиомиопатии, индуцированной длительным персистированием ФП. Выявленные предикторы прогрессирования аритмии отражали тяжесть основного заболевания сердца, что представлено в предложенном нами алгоритме оценки риска прогрессирования аритмии (рис. 5).

Заключение

Таким образом, эволюция клинического течения ФП и ее прогрессирование зависят от основной патологии сердца. Синдром раннего сосудистого старения и гипертрофия левого желудочка являются основными факторами прогрессии ФП у больных АГ. Постинфарктный кардиосклероз с появлением необратимых зон гипокинеза предрасполагает к прогрессированию ФП у пациентов с ИБС. Снижение ФВ ЛЖ менее 40% и возрастание плазменных концентраций мозгового натрийуретического пептида могут использоваться для оценки прогрессирования ФП у больных ХСН.

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

References / Литература

- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. doi:10.1093/europace/euq350.
- Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10. doi:10.1093/eurheartj/ehr488.
- Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:460-73. doi:10.1177/2047487315571890.
- Holmqvist F., Kim S., Steinberg B.A. ORBIT-AF Investigators. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart*. 2015;101(11):894-9. doi:10.1136/heartjnl-2014-307043.
- Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation Research*. 2014;114(9):1483-99. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
- Jahangir A. Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Factors Promoting the HATCH Score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(8):732-4. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.010.
- Manolis A.J., Rosei E.A., Coca A. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-52. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.
- Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060.
- Schoonderwoerd B.A., Smit M.D., Pen L., Van Gelder I.C. New risk factors for atrial fibrillation: causes of "not-so-lone atrial fibrillation". *Europace*. 2008;10(1):668-73. doi:10.1093/europace/eun124.
- Sciarretta S., Pontremoli R., Rosei E.A. Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: data from Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens*. 2009;27(2):410-7. doi:10.1097/HJH.0b013e32831bc764.
- Mitchell G.F., Vasan R.S. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007;297(7):709-15. doi:10.1001/jama.297.7.709.
- Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Romanova N.V. et al. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и др. Первый Российский регистр больных ХСН и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;6:577-81. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581.
- Mont L., Guasch E. Atrial fibrillation progression: How sick is the atrium? *Heart Rhythm*. 2017;17:1547-71. doi:10.1016/j.hrthm.2017.02.027.
- De Vos CB., Breishardt J., Camm A.J. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012;163:887-93. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.015.
- Weekbach L.T. MicroRNAs as a diagnostic tool for heart failure and atrial fibrillation. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;27:24-30. doi:10.1016/j.coph.2016.01.001.
- Nattel S. From guidelines to bench: implications of unresolved clinical issues for basic investigations of atrial fibrillation mechanisms. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):19-26. doi:10.1016/j.cjca.2010.11.004.
- Youn J.Y., Zhang J., Zhang Y. et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;62:72-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.04.019.
- Van Oosten E.M., Hamilton A., Petsikas D. et al. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014;113:919-23. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.047.
- Im S.I., Chun K.J., Park S.J. et al. Long-term Prognosis of Paroxysmal Atrial Fibrillation and Predictors for Progression to Persistent or Chronic Atrial Fibrillation in the Korean Population. *J Korean Med Sci*. 2015;30(7):895-902. doi:10.3346/jkms.2015.30.7.895.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Aida I. Tarzimanova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Тарзиманова Аида Ильгизовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кардиоренальные взаимосвязи в фокусе рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты исследования ФАКЕЛ)

Ирина Александровна Золотовская¹, Игорь Леонидович Давыдкин¹,
Дмитрий Викторович Дупляков¹, Валентин Александрович Кокорин²

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель. Изучить маркеры почечной дисфункции во взаимосвязи с вероятностью развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. Исследование проведено с включением 152 пациентов, выписанных на амбулаторный этап наблюдения после ИМnST. Проведено 4 визита (V): V₁ – визит включения, V₂ – через 12 мес, V₃ – через 18 мес, V₄ – через 24 мес с определением показателей плазменной концентрации N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), цистатина С, эритропоэтина, галектина-3, фактора Виллебранда (ФВ), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Конечные точки: развитие ФП, кардиоэмболический инсульт (КЭИ), смертельные исходы.

Результаты. Через 24 мес у 35 больных (23%) диагностирована ФП, из них у 6 (3,9%) развился КЭИ. В многомерную модель факторов риска развития ФП вошли показатели: цистатин С (отношение шансов [ОШ] 1,31; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,03-1,67), NT-ProBNP (ОШ 1,11; 95%ДИ 1,03-1,19), галектин-3 (ОШ 0,71; 95%ДИ 0,55-0,91), ФВ (ОШ 0,71; 95%ДИ 0,55-0,91).

Заключение. Выявлена прогностическая значимость цистатина С в отношении риска развития ФП, что следует учитывать при оценке прогноза у больных после ИМnST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, профилактика, смертность, NT-proBNP, галектин-3, цистатин С, фактор Виллебранда.

Для цитирования: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В., Кокорин В.А. Кардиоренальные взаимосвязи в фокусе рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты исследования ФАКЕЛ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):159-165. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-159-165

Cardiorenal relationships in the focus of risks of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (observational program FAKEL)

Irina A. Zolotovskaya¹, Igor L. Davydkin¹, Dmitry V. Duplyakov¹, Valentin A. Kokorin²

¹ Samara State Medical University. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To study markers of renal dysfunction in relation to the likelihood of atrial fibrillation (AF) in patients after ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study was conducted with the inclusion of 152 patients discharged for outpatient monitoring after STEMI. There were 4 visits: V₁ – inclusion visit, V₂ – in 12 months, V₃ – in 18 months, V₄ – in 24 months with determination of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cystatin C, erythropoietin, galectin-3, von Willebrand factor (fW), left ventricular ejection fraction. Endpoint: new cases of AF, cardioembolic stroke, deaths.

Results. After 24 months 35 patients (23.0%) were diagnosed with AF, 6 of them (3.9%) – developed cardioembolic stroke. The multivariate model of risk factors for AF included indicators: cystatin C (odds ratio [OR] 1.31; 95% confidence interval [95%CI] 1.03-1.67), NT-ProBNP (OR 1.11; 95%CI 1.03-1.19), galectin-3 (OR 0.71; 95%CI 0.55-0.91), fW (OR 0.71; 95%CI 0.55-0.91).

Conclusion. The prognostic significance of cystatin C in relation to the risk of AF was established, which should be considered when assessing the prognosis in patients after STEMI.

Keywords: myocardial infarction, atrial fibrillation, cardioembolic stroke, prevention, mortality, NT-proBNP, galectin-3, cystatin C, von Willebrand factor.

For citation: Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V., Kokorin V.A. Cardiorenal relationships in the focus of risks of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (observational program FAKEL). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):159-165. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-159-165

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

Received / Поступила: 22.01.2019

Accepted / Принята в печать: 07.03.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в общей популяции, являющаяся частым осложнением острого коронарного синдрома [1-3]. По данным исследований риск развития ФП у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) превышает 15% [4]. Известно, что ФП, возникающая во время ИМ, а также в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), статистически значимо ухудшает прогноз выживаемости пациентов [5]. Данное обстоятельство, в первую очередь, обусловлено прогрессивным ухудшением кровоснабжения синоатриального узла, усугублением степени ишемии миокарда, развитием гипоксии и нарастанием сердечной недостаточности [6-8]. ФП может привести к развитию тромбоэмболических событий уже в остром периоде ИМ [9]. Однако наиболее часто ФП возникает в отдаленном периоде ИМпST и ассоциируется с высоким риском развития кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [10]. В связи с этим крайне актуальным представляется изучение прогностических количественных и качественных признаков, потенциально повышающих риски развития ФП у больных с ИМпST после ЧКВ, особенно – у лиц пожилого и старческого возраста.

В ранее опубликованном нами исследовании с включением 107 пациентов с ИМпST после первичного ЧКВ было показано, что цистатин С является прогностическим маркером развития ФП в течение 18 мес наблюдения, а также высокой распространенности (51,4%) хронической болезни почек (ХБП) [11], и с целью изучения маркеров почечной дисфункции во взаимосвязи с вероятностью развития ФП у пациентов после ИМпST, перенесших ЧКВ, наша работа была продолжена.

Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа «Инфаркт миокарда: прогностические маркеры впервые диагностированной фибрилляции предсердий» (акроним «ФАКЕЛ»), проведено в период с декабря 2015 по ноябрь 2018 гг. с последовательным включением пациентов, выписанных на амбулаторный этап наблюдения после ИМпST и проведения первичного ЧКВ. Первые данные исследования, дизайн, критерии включения и исключения были представлены ранее [11].

Критериями включения в исследование являлись: 1) ИМпST с проведенной реперфузией (первичное ЧКВ), давностью не более 60 дней, 2) отсутствие аритмогенного анамнеза до момента включения, 3) возраст ≥ 60 лет, 4) добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии не включения: 1) заболевания щитовидной железы, 2) онкологические заболевания в анамнезе, 3) системные аутоиммунные заболевания, 4) острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, 5) ХБП 4-5 стадии, 6) хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, 7) уровень когнитивного дефицита по шкале MMSE ≤ 26 баллов.

Длительность наблюдения составила 24 мес, в течение которых проведено четыре визита (V): V₁ – визит включения, V₂ – через 12 мес от начала ИМпST, V₃ – через 18 мес V₄ – через 24 мес от начала ИМпST. На этапах V₁-V₄ определяли уровень в плазме крови цистатина С, эритропоэтина, NT-proBNP, галектина-3, фактора Виллебранда. Также оценивали показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с помощью эхокардиографии на аппарате Vivid 5 (по методу Симпсона). Конечные точки исследования: развитие ФП и/или КЭИ, а также смертельные исходы. За критерии впервые диагностированной ФП принимали случаи развития ФП, зафиксированные на ЭКГ при обращении пациента в клинику или службу скорой медицинской помощи.

Уровень фактора Виллебранда оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания) с референсными значениями ≤ 50 и $\leq 150\%$. Уровень цистатина С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с помощью диагностического набора «DiaSys» (Германия) с референсными значениями 0,5-1,1 мг/л. Уровень галектина-3 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (по методике ELISA) с использованием наборов eBioscience (США) с референсными значениями 0,12-10,45 нг/мл. N-концевой прогормон натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Cobase 601 (Roche) с референсными значениями < 125 пг/мл у пациентов до 75 лет и < 450 пг/мл – 75 лет и старше. Исследование концентрации эритропоэтина проводили на автоматическом анализаторе IMMULITE/IMMULITE 1000 EPO (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью IBM SPSS Statistics 21. Для анализа использовали описательную статистику с применением параметрического критерия различий (t-критерия Стьюдента). Описание нормально распределенных количественных признаков дано с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r). Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки влияния признаков на риск развития ФП применяли

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=152)

Таблица 1. Общая клинико-демографическая характеристика пациентов (n=152)

Параметр	Значение
Возраст, лет	68,3±7,7
Женщины, n (%)	55 (36,2)
ИМТ, кг/м ²	26,8±4,5
Давность ИМ, дни	39,5±9,3
ФВ ЛЖ, %	51,2±3,6
САД, мм рт.ст.	133,6±13,8
ДАД, мм рт.ст.	83,4±9,0
ЧСС, ударов в мин	75,2±10,9
Гемоглобин, г/л	123,1±17,4
Эритропоэтин, МЕд/мл	18,2±8,9
Цистатин С, мг/л	1,09±0,39
NT-proBNP, пг/мл	314,2±148,9
Галектин-3, нг/мл	23,8±3,4
фактор Виллебранда, %	158,1±16,1
Killip класс >1*, n (%)	6 (3,9)
Курение, n (%)	21 (13,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	152 (100)
Сахарный диабет, n (%)	45 (29,6)
ХБП, n (%)	77 (50,7)
Анемия, n (%)	67 (44,1)
ХСН, n (%)	152 (100)
Бета-адреноблокаторы	152 (100)
Ингибиторы АПФ, n (%)	94 (61,8)
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	58 (38,2)
Диуретики, n (%)	71 (46,7)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	152 (100)
Тикагрелор/клопидогрел, n (%)	152 (100)
Статины, n (%)	152 (100)
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное	
*Killip класс при поступлении в стационар (анамнестически)	
ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент	

модель пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением показателей. Для оценки качества прогноза, полученного уравнением логистической регрессии, был использован ROC-анализ с построением ROC-кривой и расчетом показателя площади под кривой (AUC). Критическое значение уровня значимости (p) принимали менее 0,05.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный

медицинский университет» Минздрава РФ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации.

Результаты

По результатам нашего исследования, представленных в табл. 1, пациенты с ИМпST на фоне сердечно-сосудистого анамнеза имеют отягощенный соматический статус в виде таких заболеваний, как анемия, сахарный диабет (СД) и ХБП. Через 24 мес наблюдения у 35 больных (23,0%) была зарегистрирована впервые диагностированная ФП в виде пароксизмов ФП, из них у 6 (3,9%) – развился КЭИ. Исследование закончили 148 пациентов, 5 больных (3,3%) умерли в течение периода наблюдения, из них у 4-х причина смерти – КЭИ, у одного – повторный ИМ.

Для определения прогностической значимости изучаемых биомаркеров проведен сравнительный анализ группы пациентов без ФП (1-я группа, n=117) и с ФП (2-я группа, n=35), представленный в табл. 2. Группы были сравнимы по полу на момент включения в исследование. Пациенты, у которых развилась ФП, были статистически значимо старше (72,1±8,3 против 67,2±7,1 лет; p<0,001), имели сравнимую давность ИМ (38±9,2 против 40±9,3 дней; p=0,301) имели на V₁ более высокие значения систолического (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также более высокие уровни цистатина С, эритропоэтина, NT-proBNP, галектина-3, фВ. Кроме того, у них отмечалась статистически значимо более низкая ФВ ЛЖ ($\chi^2=23,87$; p=0,003), и более тяжелый соматический статус в отношении наличия в анамнезе СД у 71,4% пациентов ($\chi^2=35,06$; p<0,001), ХБП у 88,6% ($\chi^2=24,22$; p<0,001) и анемии у 33,3% ($\chi^2=29,88$; p<0,001).

При сравнительном анализе на V₁-V₂-V₃ каждого биомаркера в отдельности не отмечено достоверных изменений за исключением NT-proBNP. Показатель NT-proBNP в группе больных, у которых не отмечено развитие ФП после ИМпST, имел статистически значимое снижение на V₂ (p=0,039) и V₃ (p=0,015) в сравнении с V₁.

Включенные в исследование пациенты были проанализированы в течение 24 мес наблюдения с целью уточнения значимости изучаемых параметров в отношении вероятного риска развития ФП. В табл. 3 представлены результаты данного анализа, проведенного с помощью построения одномерной и многомерной регрессионной модели Кокса. Так, в одномерной модели все рассмотренные признаки оказались высокозначимыми в отношении риска развития ФП. Это связано с ограниченным объемом выборки и тесной взаимосвязи факторов риска, что вызывало статисти-

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients with and without atrial fibrillation

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с и без ФП

Параметр	ФП нет (n=117)		ФП есть (n=35)	
	V ₁	V ₄	V ₁	V ₄
Гемоглобин, г/л:	129±13,8	125±9,3	103,4±13,1***	110,1±11,2***
Эритропоэтин, МЕд/мл	15,8±8,4	-	25,4±6,4***	-
NT-ProBNP пг/мл	264,8±119,2	149,8±71,9	479,4±116,3***	457±160,2***
Цистатин С, мг/л	0,98±0,35	0,95±0,20	1,5±0,2***	1,5±0,3***
Галектин-3 нг/мл	22,5±2,3	22,1±2,4 ^{V2}	27,8±3,2***	28,2±3,8*** ^{V2}
ФВ ЛЖ, %	52,1±3,5	58,3±2,4	48,4±2,3***	51,4±4***
САД, ммрт.ст.	131,2±13,6	-	141,3±11,2***	-
ДАД, мм рт.ст.	82,4±8,7	-	86,9±9,2*	-
ЧСС, ударов в мин	74,1±10,7	-	78,9±11,1	-
фактор Виллебранда, %	152,8±12,2	155,5±27,2	175,94±14,9	184,4±22,1

Данные представлены в виде М±SD. * - p<0,05, *** - p<0,001 по сравнению с группой без ФП. V2 – данные визита 2
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Table 3. Relative risks of the development of AF (one-dimensional and multi-dimensional Cox models)

Таблица 3. Относительные риски развития ФП (одномерная и многомерная модели Кокса)

Параметр	Одномерные модели			Многомерная модель		
	b	ОШ (95%ДИ)	p	b	ОШ (95%ДИ)	p
Гемоглобин, г/л	-0,12	0,88 (0,85-0,92)	<0,001	-	-	-
Эритропоэтин, МЕд/мл	0,14	1,15 (1,09-1,21)	<0,001	-	-	-
NT-ProBNP, пг/мл	0,02	1,02 (1,01-1,02)	<0,001	0,01	1,11 (1,03-1,19)	0,008
С цистатин, мг/л	1,20	1,86 (1,42-2,44)	<0,001	2,69	1,31 (1,03-1,67)	0,030
Галектин-3, нг/мл	0,64	1,89 (1,54-2,32)	<0,001	0,29	1,33 (1,07-1,67)	0,012
ФВ ЛЖ, %	-0,37	0,69 (0,60-0,80)	<0,001	-	-	-
фактор Виллебранда, %	0,11	1,11 (1,07-1,15)	<0,001	-0,34	0,71 (0,55-0,91)	0,008
СД	2,50	12,12 (5,04-29,15)	<0,001	-	-	-
ХБП	2,48	11,96 (3,96-36,13)	<0,001	-	-	-
Анемия	2,56	12,97 (4,66-36,11)	<0,001	-	-	-
Константа				1,73	-	0,790

ОШ – отношение шанса, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек

ческий эффект избыточности предсказательной информации. В многомерную модель вошли только количественные признаки, такие как NT-ProBNP, галектин-3, фВ и цистатин С. Качество прогностической модели представлено на рис. 1 в виде ROC-кривой (чувствительность 86%, специфичность 96%). Несмотря на то, что качественные признаки, включая ХБП, в модель не вошли, при построении кривых Каплана-Майера (рис. 2) именно ХБП имеет высокозначимую вероятность развития ФП у пациентов после ИМпST.

Обсуждение

Данное исследование явилось пилотным в отношении изучения маркеров почечной дисфункции во взаимосвязи с вероятным риском развития ФП у па-

циентов после ИМпST, перенесших первичное ЧКВ. При подготовке данного материала проведен анализ доказательных материалов, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, E-Library, который выявил большой интерес к изучению кардиоренальных взаимодействий и поиску маркеров, обладающих предсказательной способностью в условиях реальной клинической практики.

Кардиоренальный синдром – распространенный и сложный клинический сценарий, который отражает взаимодействие сердца и почек [12]. Определение кардиоренального синдрома включает в себя различные острые или хронические клинические ситуации развития дисфункции почек и сердца, как одновременно, так и отсрочено во времени, но патогенетиче-

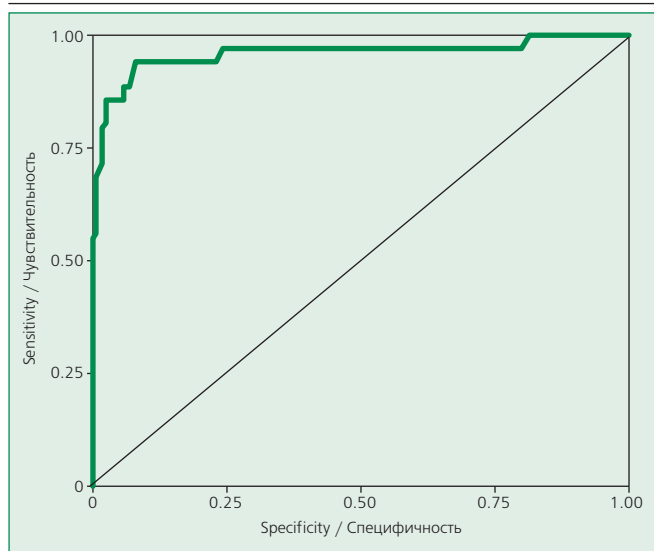


Figure 1. ROC curve of the prognostic model for predicting the risk of atrial fibrillation in patients after STEMI
Рисунок 1. ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМнСТ

ски взаимосвязано. Известно, что в общей популяции ХБП является независимым и сильным фактором риска смертности, особенно, в декретированных группах населения, имеющих множество сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, и их осложнения.

Когортное исследование пациентов с ХБП (n=3885) показало, что 33% пациентов с ХБП имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [13]. В нашем наблюдении отмечена высокая распространенность ХБП, которая, как известно, во многом определяет прогноз пациентов с ИМ в отношении выживаемости. Пациенты с наличием в анамнезе ХБП подвергаются высокому риску развития смертельных исходов [14].

Мы не рассматривали влияние ХБП на исход ИМнСТ. Понятно, что инициация кардиоренального синдрома во многом осложняет течение заболевания и состояние пациента в остром периоде. Наше исследование было направлено на установление признаков, в том числе и качественных, имеющих значение в прогнозировании ФП у пациентов после ИМнСТ. Как было представлено в результатах, ХБП имеет высокую прогностическую значимость у пациентов после ИМнСТ в отношении риска развития ФП в течение 24 мес наблюдения.

В исследованиях показано, что кардиоренальный синдром является серьезным клиническим состоянием у пациентов с острой сердечной недостаточностью и обуславливает высокую частоту развития неблагоприятных клинических исходов [15-17]. Показано, что для ранней диагностики кардиореналь-

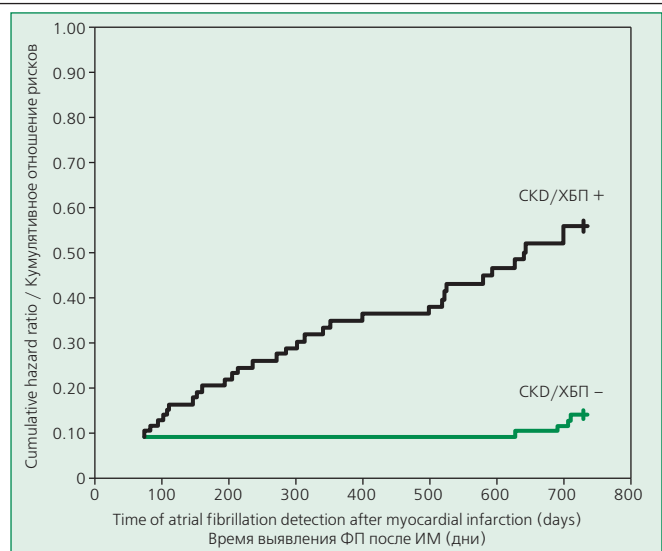


Figure 2. The probability of occurrence of new cases of atrial fibrillation in patients after STEMI, depending on the presence of chronic kidney disease
Рисунок 2. Вероятность развития ФП у пациентов после ИМнСТ в зависимости от наличия у них ХБП

ного синдрома у пациентов с острой сердечной недостаточностью альбумин, скорость клубочковой фильтрации, С-реактивный белок могут быть эффективны в прогнозе тяжести состояния [18-20]. В 2010 г. опубликованы результаты исследования, в которое было включено 841 пациент (600 мужчин и 241 женщина), поступивших в стационар в период с января 2008 по май 2008 гг., у которых были оценены уровни NT-ProBNP и креатинина во время госпитализации. Авторами работы проанализирована корреляция биомаркеров у пациентов с заболеванием сердца и почек, отражены аспекты патогенеза и классификация кардиоренального синдрома. Отмечено, что острый коронарный синдром, сердечная недостаточность и стеноз почечной артерии представляют собой особую сущность кардиоренального синдрома в свете тесных взаимосвязанных патогенетических механизмов повреждения почек и сердца одновременно [21].

Недавние экспериментальные исследования показали, что воспалительный ответ после ИМнСТ представляет собой сложный и строго регулируемый процесс, характеризующийся критическим вовлечением лейкоцитов как из врожденной, так и из адаптивной иммунной систем, который был спровоцирован и активирован смертью кардиомиоцитов и деградацией внеклеточного матрикса сердца [22]. Рассмотрение противовоспалительных стратегий в лечении больных с ИМнСТ и сегодня является чрезвычайно актуальным [23]. Наше исследование имело ограничение и не рассматривало такие цитокины, как интерлейкин-1, -6, трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF- β 1), фактор некроза опухоли- α . Однако известно, что ци-

статин С связан с факторами воспаления, влияющими на развитие острого коронарного синдрома [24]. По результатам нашего наблюдения цистатин С имеет высокую прогностическую значимость в отношении развития ФП после ИМпСТ. Это требует своего объяснения.

Принимая во внимание, что цистатин С является не только чувствительным маркером почечной дисфункции, но также независимым и сильным предиктором развития сердечно-сосудистых событий [25], мы полагаем, что столь высокое его значение обусловлено наличием не только почечной дисфункции, но и воспалительным субстратом в кардиомиоцитах, формирование которого в отдаленном периоде отражает не только повышенный уровень цитокинов, но и цистатин С. На рис. 3 наглядно представлена статистически значимая разница по уровню цистатина С в группах пациентов с ФП и без ФП в течение 2-х лет наблюдения. Полученные нами данные по цистатину С позволяют рассматривать его прогностическим маркером не только риска развития ФП у пациентов после ИМпСТ, перенесших первичные ЧКВ, но и предиктором развития КЭИ. Однако надо признать, что точный механизм влияния цистатина С на риск возникновения впервые диагностированной ФП после ИМпСТ требует дальнейшего изучения. Нами отмечены более высокие уровни в плазме крови цистатина С в начале исследования у пациентов с развившейся впоследствии ФП. Данная тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

Полезность использования клинических и лабораторных параметров для прогнозирования ФП – чрезвычайно привлекательная тема как с научной, так и с практической точки зрения. Наше исследование продемонстрировало прогностическую значимость ХБП в отношении риска развития ФП у пациентов после ИМпСТ, перенесших первичное ЧКВ. Но на наш взгляд, более важно определить те маркеры, которые могут

прогностически более точно отражать высокие риски развития ФП, и будут способствовать определению индивидуальной стратегии лечения с учетом их значимости после перенесенного ИМпСТ. В настоящее время все еще нет ранней или точной диагностической модели у пациентов после ИМпСТ для использования в условиях реальной клинической практики в отношении риска развития ФП.

Заключение

В проведенном исследовании «ФАКЕЛ» у пациентов после ИМпСТ без аритмического анамнеза в течение 24 мес наблюдения в 23,0% случаях зарегистрирована ФП. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между уровнем цистатина С, наличием ХБП и риском развития впервые диагностированной ФП, что следует учитывать при оценке прогноза у больных после ИМпСТ.

Ограничения исследования. Мы признаем, что исследование имело ряд ограничений, в первую очередь, ввиду небольшой выборки изучения, что не позволяет в полной степени экстраполировать наши данные на генеральную совокупность. Однако мы сочли возможным представить полученные результаты для обсуждения и дальнейшего дальнейшего изучения прогностических маркеров, высокозначимо предсказывающих риск развития ФП у пациентов после ИМпСТ. В случае возникновения спорных вопросов авторы готовы предоставить экспертам протокол исследования и первичную документацию в полном объеме.

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

- Schmitt J., Duray G., Gersch 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/ehn579.
- Jabre P., Roger V.L., Murad M.H., et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011;123:1587-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661.
- Angeli F., Reboli G., Garofoli M., et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:601-10. doi:10.1007/s11886-012-0289-3.
- Schmitt J., Duray G., Gersch B.J., Hohnloser S.H. 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/ehn579.
- Zhang Y., Zhang L., Zheng H., et al. Effects of atrial fibrillation on complications and prognosis of patients receiving emergency PCI after acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3574-8. doi:10.3892/etm.2018.6640.
- Chaudhary N., Bundhun P.K., Yan H. Comparing the clinical outcomes in patients with atrial fibrillation receiving dual antiplatelet therapy and patients receiving an addition of an anticoagulant after coronary stent implantation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5581. doi:10.1097/MD.0000000000005581.
- Hudzik B., Szkodziński J., Hawranek M., et al. CHA₂DS₂-VASc score is useful in predicting poor 12-month outcomes following myocardial infarction in diabetic patients without atrial fibrillation. *Acta Diabetol.* 2016;53:807-815. doi:10.1007/s00592-016-0877-6.
- Masuda M., Nakatani D., Hikoso S., et al. OACS Investigators: Clinical impact of ventricular tachycardia and/or fibrillation during the acute phase of acute myocardial infarction on in-hospital and 5-year mortality rates in the percutaneous coronary intervention era. *Circ J.* 2016;80:1539-47. doi:10.1253/circj.CJ-16-0183.
- Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators: Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A prospective, randomized, phase 3b study comparing the safety and efficacy of dual antithrombotic therapy with dabigatran etexilate versus warfarin triple therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have undergone percutaneous coronary intervention with stenting. *Clin Cardiol.* 2016;39:555-64. doi:10.1002/clc.22572.
- Romanov A., Grazhdankin I., Ponomarev D., et al. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study. *Europace.* 2018;20(2):263-70. doi:10.1093/europace/euw344.

11. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.I., Duplyakov D.V., Kokorin V.A. Predictive markers of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (the results of observational program "FAKEL"). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):25-33 (In Russ.) [Золотовская И.А., Давыдкин И.И., Дупляков Д.В., Кокорин В.А. Прогностические маркеры развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты наблюдательной программы "ФАКЕЛ"). Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. 2018;17(5):25-33. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-25-33.
12. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. Contrib Nephrol. 2010;164:33-8. doi:10.1159/000313718.
13. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J. et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. Am J Kidney Dis. 2017;71:362-70. doi:10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
14. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164:659-63. doi:10.1001/archinte.164.6.659.
15. Fan Z., Li Y., Ji H., Jian X. Nomogram Model to Predict Cardiorenal Syndrome Type 1 in Patients with Acute Heart Failure. Kidney Blood Press Res. 2018;43(6):1832-41. doi:10.1159/0004958.
16. Hou F.F., Yang X. Advances in the Management of Acute Cardiorenal Syndrome in China: Biomarkers for Predicting Development and Outcomes. Kidney Dis (Basel). 2017;2:145-50. doi:10.1159/000449026.
17. George L.K., Koshy S.K.G., Molnar M.Z., et al. Heart Failure Increases the Risk of Adverse Renal Outcomes in Patients with Normal Kidney Function. Circ Heart Fail. 2017;10:pii:e003825. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003825.
18. Thind G.S., Loehrke M., Wilt J.L. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. Cleve Clin J Med. 2018;85:231-9. doi:10.3949/ccjm.85a.17019.
19. Nakada Y., Kawakami R., Matsui M., et al. Prognostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the First Day of Admission for Adverse Events in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2017;6:pii:e004582. doi:10.1161/JAHA.116.004582.
20. Shirakabe A., Hata N., Kobayashi N., et al. Clinical Usefulness of Urinary Liver Fatty Acid-Binding Protein Excretion for Predicting Acute Kidney Injury during the First 7 Days and the Short-Term Prognosis in Acute Heart Failure Patients with Non-Chronic Kidney Disease. Cardiorenal Med. 2017;7:301-15. doi:10.1159/000477825.
21. Gai J.J., Gai L.Y., Liu H.B., et al. Correlation of heart and kidney biomarkers to the pathogenesis of cardiorenal syndrome. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2010;30(5):1122-6.
22. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. Nat Rev Cardiol. 2014;11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
23. Kawashima C., Matsuzawa Y., Akiyama E. et al. Prolonged Fever After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Long-Term Cardiac Outcomes. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):pii: e005463. doi:10.1161/JAHA.116.005463.
24. Lee S.H., Park S.A., Ko S.H. et al. Insulinresistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism. 2010;59(2):241-6. doi:10.1016/j.metabol.2009.07.019.
25. Smith J.G., Newton-Cheh C., Almgren P. et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. J Am Col Cardiol. 2010;56(21):1712-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.049.

About the Authors:

Irina A. Zolotovskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, Samara State Medical University
Igor L. Davydkin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, Director of Research and Development Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Care, Samara State Medical University
Dmitry V. Duplyakov – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University
Valentin A. Kokorin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Золотовская Ирина Александровна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, СамГМУ
Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, СамГМУ
Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, СамГМУ
Кокорин Валентин Александрович – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА

Оксана Андреевна Кисляк^{1*}, Ирина Ивановна Чукаева¹,

Владимир Анатольевич Выгодин², от имени участников исследования СИЛА

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

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

Цель. Оценить эффективность и безопасность фиксированных комбинаций амлодипин/периндоприл и амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование были включены 16 144 пациента с неконтролируемой АГ. Впоследствии 6% пациентов были исключены по причине нарушений протокола. Подлежали итоговому анализу – 15 193 пациента. Всем им были назначены фиксированные комбинации амлодипин/периндоприл либо амлодипин/индапамид/периндоприл. Пациенты самостоятельно приобретали назначенные им препараты. Исследование продолжалось в течение 3 мес, во время которых производилось офисное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. Исследователи в установленном порядке фиксировали нежелательные явления и оценивали эффективность и безопасность терапии по 7-балльной шкале.

Результаты. Исходно у пациентов была диагностирована АГ (1 степени – 25% случаев, 2 степени – 60%, 3 степени – 15% случаев). Средний уровень систолического АД был $164,2 \pm 11,4$ мм рт.ст., диастолического – $94,8 \pm 8,1$ мм рт.ст. Пациенты в 85-89% случаев (в разных регионах) получали антигипертензивную терапию. Ингибиторы АПФ использовали 50-54% пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина – 19-23%, антагонисты кальция – 24-31%, тиазидные диуретики – 29-36%, бета-адреноблокаторы – 27-32%. Монотерапия ингибиторами АПФ использовалась у 12-18% пациентов, монотерапия остальными антигипертензивными препаратами – у 1-4%. Средний возраст пациентов составил 60,5 лет, средний индекс массы тела – $29,3$ кг/м², 43% пациентов относились к группе очень высокого риска по шкале SCORE. Полученная терапия: фиксированная комбинация амлодипин/периндоприл (54%) и амлодипин/индапамид/периндоприл (46%) в различных дозировках. По итогам трехмесячного курса терапии были получены следующие результаты: 88% пациентов достигли целевых значений АД (среди пациентов, которые принимали двухкомпонентную комбинацию – 92%, трехкомпонентную – 85%). Динамика АД от исходного уровня к 3-му визиту: систолическое – снижение на $36,6 \pm 11,4$ мм рт.ст. (на $22,0 \pm 5,9\%$), диастолическое – снижение на $15,6 \pm 8,5$ мм рт.ст. (на $16,0 \pm 8,1\%$), пульсовое давление снизилось на $21,0 \pm 11,4$ мм рт.ст. (на $28,8 \pm 13,9\%$). Исследователи оценили эффективность терапии на $6,90 \pm 0,37$ балла из 7 возможных, а средний уровень безопасности по такой же 7-балльной шкале составил $6,92 \pm 0,35$ балла. Нежелательные явления были зафиксированы у 257 больных, что составило всего 1,7% от численности пациентов, которые подлежали итоговому анализу.

Заключение. Использование фиксированных комбинаций амлодипин/периндоприл и амлодипин/индапамид/периндоприл позволяет быстро достичь целевых цифр АД у большинства пациентов. Терапия сопровождается малым количеством нежелательных явлений.

Ключевые слова: фиксированная комбинация, амлодипин, индапамид, периндоприл, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Кисляк О.А., Чукаева И.И., Выгодин В.А. Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):166-173. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-166-173

Modern Recommendations and Real Clinical Practice: the Results of the SILA Study

Oksana A. Kislyak^{1*}, Irina I. Chukaeva¹, Vladimir A. Vygodin², on behalf of participants of the SILA study

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

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

Aim. To assess efficacy and safety of single-pill combination (SPC) amlodipine/perindopril and amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension (HT) in routine clinical practice.

Material and methods. 16 144 patients with uncontrolled HT were included into this multicenter observational study. Eventually 6% of patients were excluded owing to violations of protocol. 15 193 patients became subjects to the final statistical analysis; they all were prescribed with single-pill combination amlodipine/perindopril or amlodipine/indapamide/perindopril and subsequently purchased these drugs. Study lasted for 3 months; during this time researchers performed office blood pressure (BP) and heart rate measurements on a monthly basis. Additionally, the researchers registered adverse effects and assessed efficacy and safety using 7-point scale.

Results. Initially, patients had an average systolic BP of 164.2 ± 11.4 mm Hg, diastolic BP – 94.8 ± 8.1 mm Hg, and they also had antihypertensive therapy in 85-89% of cases (in different regions). Patients received ACE inhibitors in 50-54% of cases, angiotensin receptor blockers – in 19-23%, calcium channel blockers – in 24-31%, thiazide diuretics – in 29-36%, beta-blockers – in 27-32%. Monotherapy with ACE inhibitors was used in 12-18% of patients, and monotherapy with other antihypertensive drugs – in 1-4%. Mean age was 60.5 years, mean body mass index – 29.3 kg/m², 43% of patients had a very high risk by SCORE scale. Prescribed therapy: SPCs amlodipine/perindopril (54%) and amlodipine/indapamide/perindopril (46%) in different doses. By the end of treatment course, the following results have been got: 88% of patients achieved target BP levels (92% and 85% among patients who took SPCs amlodipine/perindopril and amlodipine/indapamide/perindopril, respectively). Systolic BP decreased by 36.6 ± 11.4 mm Hg ($22.0 \pm 5.9\%$), diastolic BP – by 15.6 ± 8.5 mm Hg ($16.0 \pm 8.1\%$), pulse BP decreased by 21.0 ± 11.4 mm Hg ($28.8 \pm 13.9\%$). Mean efficacy assessment rate was 6.9 ± 0.37 points out of 7; mean safety assessment rate was 6.9 ± 0.37 points out of 7. Adverse events were recorded in 257 patients, which constituted 1.7% of the entire patients' population.

Conclusion. Using SPC amlodipine/perindopril and amlodipine/indapamide/perindopril is associated with fast achievement of the target BP levels among most patients with a small number of adverse effects.

Keywords: single-pill combination, amlodipine, indapamide, perindopril, arterial hypertension.

For citation: Kislyak O.A., Chukaeva I.I., Vygodin V.A. Modern recommendations and real clinical practice: the results of the SILA study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):166-173. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-166-173

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

Received / Поступила: 01.04.2019

Accepted / Принята в печать: 07.04.2019

В настоящее время лечение артериальной гипертензии (АГ) является одной из важнейших задач здравоохранения в системе первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значительная распространенность АГ, доказанное ее влияние не только на сердечно-сосудистую заболеваемость, но и на смертность от инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности определяют значение совершенствования фармакотерапии АГ для улучшения приверженности пациентов к лечению с достижением у них целевых уровней артериального давления (АД).

Современные Европейские (2018) и Российские рекомендации (2019) по диагностике и лечению АГ предлагают усовершенствованные алгоритмы лечения АГ в различных клинических ситуациях [1,2]. Основанием для существенного их обновления стали, прежде всего, неудовлетворительные показатели эффективности лечения АГ в мире – целевое АД достигается менее чем у 50% пациентов. В Российской Федерации по данным исследования ЭССЕ-РФ контроль АД достигается только у 15% мужчин и 30% женщин с АГ [3], поэтому и для нашей страны улучшение лечебных методик в практическом здравоохранении является актуальной задачей.

Стоит также учитывать тот факт, что выполнение современных рекомендаций в практическом здравоохранении становится все более сложным в связи с тем, что предлагаются новые целевые уровни АД у пациентов высокого риска и больных с сопутствующими ССЗ. Несмотря на то, что первичной целью при лечении АГ остается уровень $<140/90$ мм рт.ст., в настоящее время предлагается у пациентов моложе 65 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом (СД), периферическим атеросклерозом, поражениями органов-мишеней стремиться к достижению АД $130/70$ мм рт.ст., а при хорошей переносимости рекомендуется снижать систолическое АД <130 мм рт.ст, но не ниже 120 мм рт.ст.

Новые алгоритмы лечения были предложены еще и потому, что для достижения целевого АД большинство пациентов нуждаются в комбинированном лече-

нии, так как монотерапия обычно неэффективна. Особенно важно, что пошаговый подход при начале лечения с монотерапии продемонстрировал не только низкую эффективность, но и отрицательное влияние на приверженность пациентов к лечению при последующем назначении комбинаций антигипертензивных препаратов, так как пациенты часто отказывались от «многотаблеточного лечения» и возвращались к монотерапии, даже несмотря на ее неэффективность.

Установлены предпочтительные и рекомендуемые комбинации антигипертензивных препаратов на разных этапах терапии. Такими комбинациями, начиная с первого этапа, являются комбинации ингибитора АПФ (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или тиазидным диуретиком (ТД). На втором этапе, если целевое АД не достигнуто, предлагается использовать трехкомпонентную терапию, состоящую из препаратов тех же классов, а именно – комбинацию ИАПФ или БРА с БКК и ТД. Необходимость осуществления такой тактики определяется тем, что примерно у 25% пациентов не удается достичь целевых цифр АД на двухкомпонентной антигипертензивной терапии. И, наконец, третий этап медикаментозной терапии – это этап лечения пациентов с резистентной АГ, которым для контроля АД необходимо, помимо уже существующей трехкомпонентной комбинации, добавление четвертого и пятого антигипертензивного препарата (бета-адреноблокатора [ББ], блокатора минералокортикоидных рецепторов, нетиазидных диуретиков и др.).

Одним из важнейших достижений последних рекомендаций является провозглашение европейскими и российскими экспертами стратегии «одной таблетки» для лечения АГ. Многие исследования показали прямую корреляцию между количеством таблеток при АГ и приверженностью к лечению. Монотаблетированные препараты (фиксированные комбинации) показали улучшение приверженности лечению, поэтому такая терапия предпочтительна на первом этапе для начальной терапии и на втором этапе при необходимости трехкомпонентной терапии.

Есть основания считать, что такая стратегия позволит контролировать АД у большинства пациентов, принимающих фиксированные комбинации, и улучшит показатели контроля АД.

Международные рекомендации, основанные на результатах крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и мета-анализов, безусловно, должны использоваться в практической работе, однако их осознанное применение возможно при апробации этих методик и оценке эффективности и безопасности конкретных препаратов в реальной клинической практике.

В полном соответствии с современными рекомендациями и даже раньше, чем они были оформлены, на пике представлений о предпочтениях в назначении фиксированных комбинаций блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с БКК и/или ТД, в 2017 г. было начато многоцентровое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности фиксированных комбинаций амлодипин+индапамид+периндоприл (Ко-Дальнева®) и амлодипин+периндоприл (Дальнева®) у пациентов с неконтролируемой АГ в реальной клинической практике. Исследование получило название СИЛА. Оно проводилось под эгидой Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова 835 исследователями в 170 городах Центрального округа, включая Москву и Московскую область, Северо-Западного, Сибирского, Южного, включая Крым, Северо-Кавказского, Дальневосточного, Приволжского и Уральского округов РФ. Первым главным исследователем в исследовании СИЛА была профессор И.И. Чукаева. Завершилось исследование в декабре 2017 г.

Выбор препаратов для проведения данного исследования не был случайным. Препарат Дальнева® представляет собой фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина. Возможности использования такой комбинации были продемонстрированы в исследовании ASCOT [4]. Данная комбинация позволяет значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, и обладает преимуществами перед комбинаций ББ и ТД. В крупном Словенском исследовании с 2880 пациентами была продемонстрирована высокая гипотензивная эффективность и безопасность данного препарата [5].

Препарат Ко-Дальнева® создан на основе той же комбинации с добавлением тиазидоподобного диуретика индапамида. В ряде исследований, таких как PROGRESS, HYVET, ADVANCE комбинация периндоприла с индапамидом также продемонстрировала реальную способность к снижению сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов, перенесших инсульт, с сахарным диабетом, старческого возраста и

др. [1]. Усиление гипотензивного эффекта комбинации периндоприл+амлодипин с индапамидом в сочетании с дополнительными плеiotропными влияниями послужило основанием для формирования такой трехкомпонентной комбинации, а стремление улучшить приверженность пациентов к лечению АГ привело к созданию фиксированной комбинации, что стало примером «стратегии одной таблетки». В исследовании И.И. Чукаевой и соавт. было показано, что у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей двойной или тройной АГ терапии со средним АД 153/91 мм рт.ст. удалось достичь целевого АД в 93% случаев применения данного препарата [6].

Целью многоцентрового наблюдательного исследования СИЛА была оценка эффективности и безопасности фиксированных комбинаций Дальнева® и Ко-Дальнева® у пациентов с неконтролируемой АГ в реальной клинической практике.

Задачами исследования была оценка доли пациентов, достигших целевых значений АД при различных режимах антигипертензивной терапии (первичный критерий), оценка величины снижения САД и ДАД при различных режимах антигипертензивной терапии (вторичный критерий), оценка по 7-балльной шкале удовлетворенности врача эффективностью и безопасностью проводимой терапии (вторичный критерий).

Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование было наличие неконтролируемой АГ у пациентов старше 18 лет, которым может быть показана терапия исследуемыми фиксированными комбинациями. Дозировка выбиралась на усмотрение врача, исходя из клинической ситуации и предшествующей терапии.

Были включены пациенты, которым в течение 1 мес до начала исследования проводилась антигипертензивная терапия изучаемыми фиксированными комбинациями (амлодипин/периндоприл и амлодипин/индапамид/периндоприл), и лечащим врачом было принято решение о продолжении комбинированной антигипертензивной терапии.

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

Пациенты, включенные в исследование, либо сами приобретали препараты Дальнева® или Ко-Дальнева®, либо им были предложены эти препараты (соответствующие международные непатентованные наименования и дозы) в аптечной сети. В случае недостижения целевого уровня АД на назначенной терапии у врача были возможности увеличить дозировку выбранной комбинации, либо изменить лечение.

Table 1. Clinical characteristics of patients in the SILA study
(n=15193)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в исследовании СИЛА (n=15193)

Параметр	Результат
Возраст, лет	60,50±11,19
Возраст >55 лет для женщин или >45 лет для мужчин, %	79
Возраст >60 лет для женщин или >55 лет для мужчин, %	59
Возраст >80 лет, %	2,7
Женщины, n (%)	60,2
Мужчины, n (%)	39,8
ИМТ, кг/м ²	29,32±4,49
Избыточная масса тела или ожирение, %	84
Ожирение, %	39
Окружность талии, см	92,30±12,57
Абдоминальное ожирение (>80 см для женщин; >94 см для мужчин), %	70,1
Выраженное абдоминальное ожирение (>88 см для женщин; >102 см для мужчин), %	46,8
Курящие, %	27
САД исходно, мм рт.ст.	164,19±11,43
ДАД исходно, мм рт.ст.	94,82±8,14
ПАД исходно, мм рт.ст.	69,37±11,14
Наличие максимального риска по SCORE, %	43,2
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное	
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление,	
ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление	

В процессе лечения при недостижении целевых цифр АД дозировки препаратов увеличивались, в ряде случаев вместо изучаемой двухкомпонентной комбинации назначалась трехкомпонентная.

Всего было запланировано 3 визита с интервалами 1 мес (визиты 1, 2, 3), длительность исследования составила 3 мес. Во время визитов исследователями проводилось измерение офисного АД и частоты сердечных сокращений, регистрация нежелательных явлений и оценка эффективности/безопасности терапии по 7-балльной шкале. Все препараты фиксированных комбинаций, которые назначались врачами в ходе исследования, пациенты приобретали самостоятельно.

Клиническая характеристика пациентов, предшествующая антигипертензивная терапия и используемые дозы изучаемых фиксированных комбинаций

Исходно для участия в исследовании были отобраны 16144 пациента. В дальнейшем 951 пациент был исключен из исследования из-за нарушений

протокола (начальные цифры АД и дефекты карты), в итоговый анализ включены пациенты, прошедшие все 3 визита, и анкеты которых были заполнены правильно (n=15193; 39,76% мужчин и 60,24% женщин; возраст 60,50±11,18 лет). Большинство пациентов (78,81%) были в возрасте старше 45 (мужчины) и 55 лет (женщины). Избыточная масса тела или ожирение выявлена у 84,31% пациентов, курение – у 26,87%. В 43,17% случаев выявлялась максимальная степень риска по SCORE. Сопутствующая патология была представлена ИБС, СД 2 типа, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Сочетание АГ и ИБС было в 37,81% случаев, АГ и СД – в 25,26%, АГ и ХОБЛ – в 9,14%, сочетание АГ, ИБС и СД – в 11,83%, АГ с ИБС и ХОБЛ – в 3,03% случаев, а АГ, ХОБЛ и СД – только в 0,93% случаев.

Основные анамнестические, антропометрические и клинические параметры всех пациентов, вошедших в итоговый анализ, приведены в табл. 1.

Пациенты в 85-89% случаев (в разных регионах) исходно получали антигипертензивную терапию. ИАПФ использовали 50-54% пациентов, БРА – 19-23%, БКК – 24 до 31%, ТД – 29-36%, ББ – 27-32%. Отсутствовало лечение препаратами 5 основных классов у 14-18% пациентов. Монотерапия ИАПФ использовалась у 12-18% пациентов, остальные АГП в виде монотерапии использовались редко (от 1 до 4% пациентов в разных регионах). Комбинированная двухкомпонентная терапия чаще была в виде сочетания ИАПФ и БКК, также ИАПФ и ТД, а трехкомпонентная – в виде сочетания ИАПФ+ТД+БКК, ИАПФ+ТД+ББ или ИАПФ+БКК+ББ.

Результаты и обсуждение

Используемые дозы изучаемых фиксированных комбинаций

Соотношение дозовых комбинаций на визитах исследования представлено в табл. 2.

Не менее чем у 2/3 пациентов имела место выраженная тенденция к сохранению препарата и дозы, назначенных исходно, что свидетельствовало об адекватном выборе препарата и дозы в зависимости от клинической ситуации в большинстве случаев. Препарат Дальнева® в дозах 5/4 мг, 5/8 мг, 10/4 мг и 10/8 мг, назначенных исходно, продолжали принимать в тех же дозировках на 3 визите, соответственно, 67,7%, 66,5%, 68,2% и 68,3% пациентов. Препарат Ко-Дальнева® в дозах 5/0,625/2 мг, 5/1,25/4 мг, 5/2,5/8 мг, 10/2,5/8 мг продолжали принимать на 3 визите в дозировках, назначенных исходно, соответственно, 71,4%, 72,1%, 74,7% и 88,4% пациентов.

В то же время при анализе назначений препаратов на визитах исследования была выявлена закономер-

Table 2. The frequency of prescribing different doses of the studied fixed dose combinations at visits
Таблица 2. Частота назначения доз исследуемых фиксированных комбинаций на визитах

Фиксированная комбинация (мг)	Исходно (%)	Визит 1 (%)	Визит 2 (%)	Визит 3 (%)
Дальнева® (5/4)	21,3	16,8	15,5	15,7
Дальнева® (5/8)	15,9	15,1	14,3	14,0
Дальнева® (10/4)	2,3	2,4	2,2	2,3
Дальнева® (10/8)	6,5	6,9	6,8	6,7
Дальнева® (все)	46,0	41,2	38,8	38,7
Ко-Дальнева® (5/0,625/2)	4,9	4,5	4,2	4,5
Ко-Дальнева® (5/1,25/4)	16,3	16,1	16,0	16,0
Ко-Дальнева® (5/2,5/8)	19,1	21,4	21,9	21,9
Ко-Дальнева® (10/2,5/8)	13,7	16,8	19,0	18,9
Ко-Дальнева® (все)	54,0	58,8	61,1	61,3

Table 3. Evaluation of the efficacy and safety of therapy by doctors according to 7-point scale by visits
Таблица 3. Оценка врачами эффективности и безопасности терапии по 7 бальной системе по визитам

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Эффективность, баллы	6,39±0,94	6,73±0,60	6,90±0,37
Безопасность, баллы	6,77±0,64	6,87±0,45	6,92±0,35
Оценка эффективности и безопасности в 7 баллов, %	59,6	77,5	89,6
Нежелательные явления, %	1,2	1,0	0,05
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное			

Table 4. Changes in blood pressure levels during the study (n=15193)
Таблица 4. Динамика уровней АД за время исследования (n=15193)

Параметр	Исходно	Визит 1	Визит 2	Визит 3
САД, мм рт.ст.	164,2±11,4	144,2±14,0	133,9±11,0	127,6±8,2
ΔСАД, мм рт.ст. (%)	-	-19,9 (-12)	-30,3 (-18,2)	-36,6 (-22)
ДАД, мм рт.ст.	94,8±8,1	86,4±8,0	82,0±6,8	79,2±5,9
ΔДАД, мм рт.ст. (%)	-	-8,4 (-8,5)	-12,9 (-13,2)	-15,6 (-16)
ПАД, мм рт.ст.	69,4±11,1	57,8±11,2	51,9±9,0	48,4±7,2
Достижение целевых значений АД, %				
Все пациенты		30,4	62,6	87,6
Дальнева®		38,4	70,5	92,0
Ко-Дальнева®		25,4	57,6	84,8
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление				

ная тенденция к титрации фиксированных комбинаций до более высоких дозировок и увеличение числа пациентов, потребовавших назначения трехкомпонентной терапии. По препарату Дальнева® доля назначений уменьшилась с 46% исходно до 39% на 3 визите. По препарату Ко-Дальнева® доля назначений увеличилась с 54% исходно до 61% на 3 визите.

Эффективность и безопасность терапии

Динамика уровней АД за время исследования представлена в табл. 4.

Следует отметить, что за время наблюдения (3 мес) достижение целевых уровней АД отмечено у 87,6% пациентов.

На всех этапах исследования частота случаев достижения целевого АД при приеме фиксированной

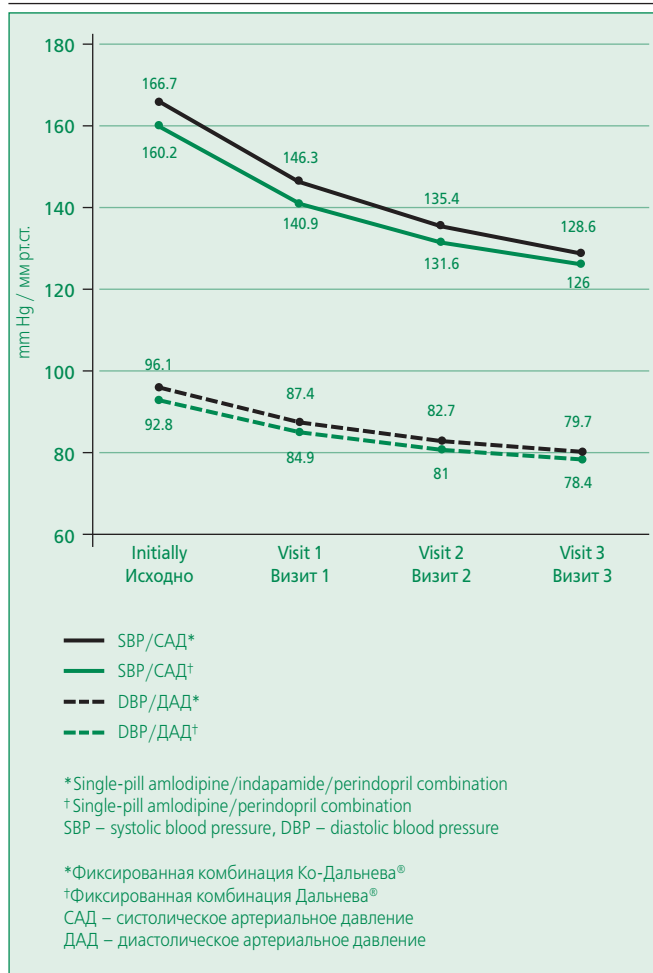


Figure 1. Changes in systolic and diastolic BP in patients taking the studied single-pill combinations

Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у пациентов, принимающих изучаемые фиксированные комбинации

комбинации Ко-Дальнева® была ниже таковой при приеме препарата Дальнева® ($p < 0,001$ для всех визитов; табл. 4). Данные различия могут быть обусловлены более высокими исходными уровнями АД среди пациентов, начавших прием трехкомпонентной комбинации изначально, чем среди принимавших Дальнева®: САД, соответственно, $166,7 \pm 11,5$ против $160,2 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), а ДАД – $96,1 \pm 8,3$ против $92,8 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$; рис. 1). Кроме того, пациенты, принимавшие препарат Ко-Дальнева®, чаще имели максимальную степень сердечно-сосудистого риска и сопутствующие заболевания (ИБС, ХОБЛ, СД).

У 15193 пациентов, полностью выполнивших протокол, за время исследования пульсовое АД снизилось на 29% от исходного уровня (табл. 4), при приеме препарата Дальнева® ($n = 5886$) – на $19,9 \pm 11,0$ мм

рт.ст. (на $28,1 \pm 13,7\%$ от исходного), при приеме препарата Ко-Дальнева® ($n = 9291$) – на $21,7 \pm 11,7$ мм рт.ст. (на $29,3 \pm 14,0\%$ от исходного).

Динамика САД и ДАД за время исследования при приеме изучаемых фиксированных комбинаций представлена на рис. 2. У получавших на 3 визите Дальнева® (все дозы) САД к 3 визиту снизилось на $34,3 \pm 10,4$ мм рт.ст. (на $21,2 \pm 5,6\%$ от исходного), ДАД – на $14,4 \pm 8,1$ мм рт.ст. (на $15,1 \pm 7,9\%$ от исходного). У пациентов, получавших на 3 визите Ко-Дальнева® (все дозы) САД к 3 визиту снизилось на $38,1 \pm 11,9$ мм рт.ст. (на $22,6 \pm 6,1\%$ от исходного), ДАД – на $16,4 \pm 8,7$ мм рт.ст. (на $16,6 \pm 8,1\%$ от исходного).

Анализ нежелательных явлений во время исследования подтвердил высокую безопасность исследуемых фиксируемых комбинаций. Среди 15193 пациентов нежелательные явления зарегистрированы у 257 больных (1,7%; рис. 2). Чаще всего выявлялись отеки голеней, кашель, головокружение и головная боль. Реже всего наблюдались боли в животе, гипотония, повышенная утомляемость, ринит, боль в спине (0,06% в целом; рис. 2).

Оценка участниками исследования эффективности и безопасности терапии

Оценка эффективности терапии врачами по 7-ми балльной системе представлена в табл. 3. Врачи высоко оценили эффективность применения изучаемых препаратов. От 1 визита к 3 визиту повысилась оценка эффективности терапии, что коррелировало с повышением дозировок препаратов и увеличением доли Ко-Дальнева® в структуре назначений.

Оценка безопасности применения препаратов со стороны врачей была также высокой на всех визитах, несмотря на повышение дозировок и увеличение доли трехкомпонентной терапии.

О полной удовлетворенности эффективностью (7 баллов) и безопасностью (7 баллов) лечения как в начале, так и к концу исследования сообщила большая часть врачей (табл. 3).

При назначении всех доз фиксированной комбинации Дальнева® врачи оценивали эффективность терапии на 1 визите в пределах 6,33–6,47 баллов. Оценка безопасности также возрастала, независимо от назначенных дозировок. Так, оценка эффективности и безопасности в 7 баллов при назначении Дальнева® увеличилась с 56–63% на визите 1 до 90–91% к визиту 3.

При назначении всех доз препарата Ко-Дальнева® оценки врачами эффективности и безопасности возросла с 6,34–6,52 баллов на 1 визите до 6,87–6,91 баллов на 3 визите, при этом оценка безопасности также возрастала независимо от дозировок.

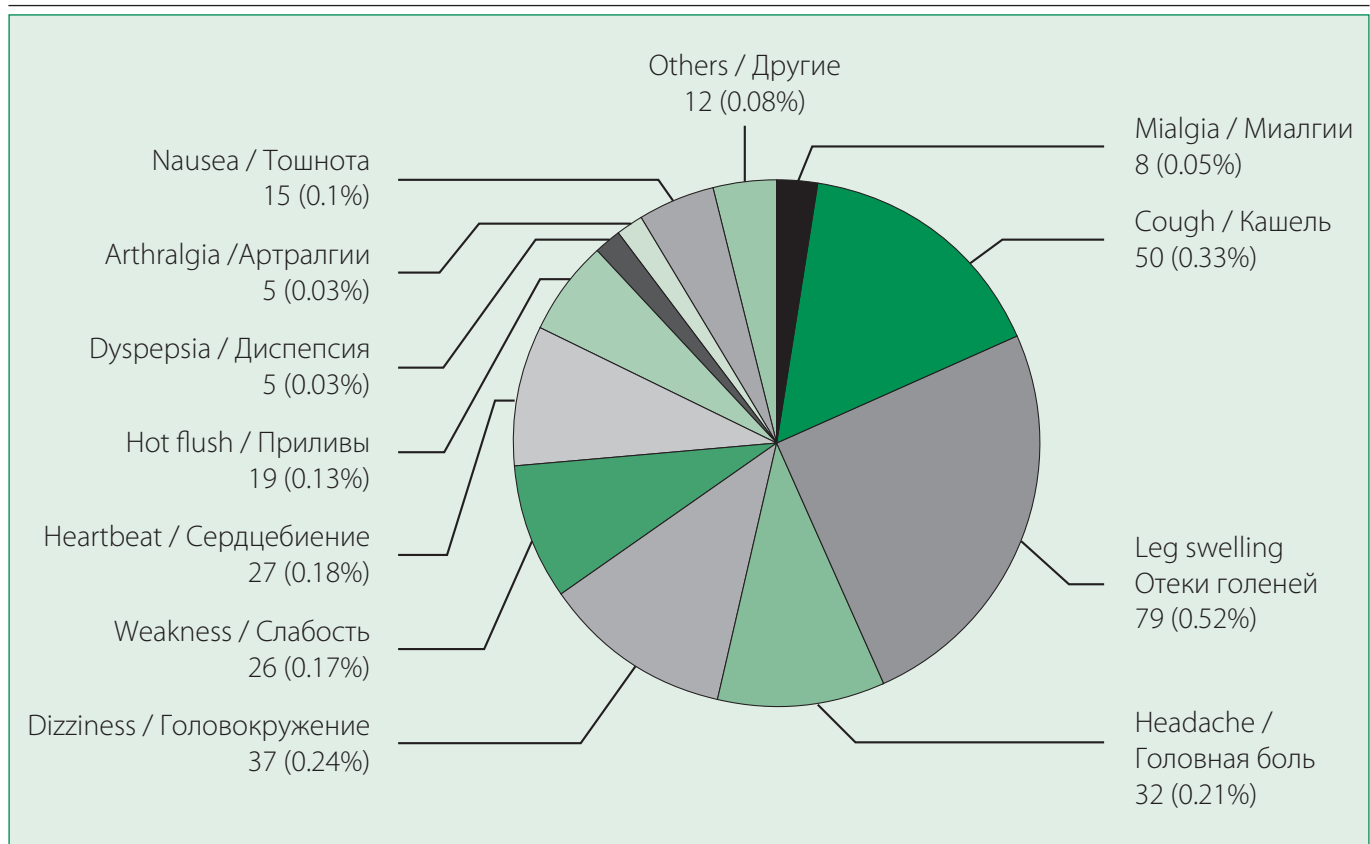


Figure 2. Adverse events in 257 patients

Рисунок 2. Нежелательные явления у 257 пациентов

Закключение

Таким образом, лечение АГ в рамках исследования СИЛА в течение 3-х мес фиксированными комбинациями Дальнева® и Ко-Дальнева® в назначенных врачом дозах (в соответствии с протоколом исследования) продемонстрировало не только постоянное и статистически значимое снижение САД и ДАД на протяжении всего исследования, но и существенное снижение пульсового АД. Данные фиксированные комбинации оказались эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами, полностью соответствующими критериям современных рекомендаций по выбору антигипертензивных препаратов, и могут быть рекомендованы для широкого использования

в реальной клинической практике. Использование изучаемых фиксированных комбинаций позволило добиться целевых уровней АД у большинства пациентов (87,6%).

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

Disclosures. Assistance in organizing the study and publication of the article was provided by KRKA, that did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

References / Литература

1. 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.
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of experts. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH). Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-32 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-32]. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
3. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013 The results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-113 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-113].
4. Dahlöf B., Sever P., Poulter N.R. et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
5. Final report. Postmarketing surveillance study of efficacy and safety of fixed dose combination perindopril and amlodipine (Amlessa) in the treatment of arterial hypertension. Data of file Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia, 2014. [cited by Apr 17, 2019]. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03738761>.
6. Chukaeva I.I., Spiriyakina Ya.G., Glibko K.V., et al. Achieving the main goals of therapy with the use of the triple fixed combination of amlodipine, indapamide, and perindopril (Ko-Dalнева®) in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2017;14(2):36-40 (In Russ.) [Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Глибко К.В. и др. Достижение основных целей терапии при применении тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (препарат Ко-Дальнева®) у пациентов с артериальной гипертензией. Системные Гипертензии. 2017;14(2):36-40].

About the Authors:

Oksana A. Kislyak – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; Principal Investigator of the SILA study

Irina I. Chukaeva – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Polyclinic Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

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

Информация об авторах:

Кисляк Оксана Андреевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; главный исследователь исследования СИЛА

Чукаева Ирина Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебный факультет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Выгодин Владимир Анатольевич – с.н.с., лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона

Анна Ральфовна Волкова*, Ольга Дмитриевна Дыгун, Ольга Николаевна Жданова, Борис Георгиевич Лукичев, Людмила Анатольевна Белякова, Екатерина Михайловна Середа

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), особенно у пожилых пациентов, выявляется довольно часто. Не всегда повышение уровня ТТГ свидетельствует о формировании стойкого гипотиреоза и может быть обусловлено сопутствующей соматической патологией. Определение пороговых значений ТТГ, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), представляет важную клиническую задачу.

Цель. Изучить выявляемость субклинического гипотиреоза, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с ССЗ у больных, обратившихся за помощью в многопрофильный госпиталь Северо-Западного региона.

Материал и методы. Включено 1340 больных различного пола и возраста с нормальным значением ТТГ (0,4-2,5 мМЕ/л) и субклиническим гипотиреозом. Субклиническим гипотиреозом считали повышение уровня ТТГ >4,0 мМЕ/л при условии нормального уровня свободного тироксина (Т4). По электронным историям болезней у всех больных изучался анамнез ССЗ (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) и сердечно-сосудистых событий (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака).

Результаты. Частота субклинического гипотиреоза составляла 10,2%, манифестного гипотиреоза – 2,4%. У больных субклиническим гипотиреозом ССЗ выявляли значимо чаще, чем у больных в состоянии эутиреоза ($p < 0,05$). Субклинический гипотиреоз увеличивал вероятность ССЗ в средней возрастной группе (отношение шансов [ОШ] 1,62; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,39-1,89), у пожилых больных (ОШ 3,84; 95%ДИ 2,95-4,99), в группе больных 75 лет и старше (ОШ 2,53; 95%ДИ 1,84-3,50). С помощью методики дискриминантного анализа построена математическая модель, которая позволяет предсказать формирование ССЗ по уровню ТТГ (точность 66,7%, чувствительность 22,3%, специфичность 96,8%). Расчетное пороговое значение ТТГ составило 6,68 мМЕ/л. У пациентов с уровнем ТТГ <6,68 мМЕ/л высокая вероятность того, что они здоровы (96,8%), и данное повышение уровня ТТГ (<6,68 мМЕ/л), вероятно, не ассоциировано с ССЗ.

Заключение. По результатам исследования установлена ассоциация субклинического гипотиреоза с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и ССЗ в целом. Уровень ТТГ <6,68 мМЕ/л, вероятно, не ассоциирован с ССЗ и не требует активного лечения.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, тиреотропный гормон, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Жданова О.Н., Лукичев Б.Г., Белякова Л.А., Середа Е.М. Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):174-179. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-174-179

Detectability of Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Stimulating Hormone Levels Associated with Cardiovascular Diseases in Patients of North-West Region Hospital

Anna R. Volkova*, Olga D. Dygun, Olga N. Zhdanova, Boris G. Lukichev, Lyudmila A. Belyakova, Ekaterina M. Sereda
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo ul. 6-8, Saint Petersburg, 197022 Russia

Increased thyroid stimulating hormone (TSH) levels are detected quite often especially in older patients. Increased TSH level doesn't usually indicate the formation of persistent hypothyroidism and may be due to concomitant somatic disorders. Determining the threshold values of TSH associated with cardiovascular diseases (CVD) is an important clinical task.

Aim. To study the detectability of subclinical hypothyroidism, the range of thyroid-stimulating hormone values associated with CVD in patients who seek medical care at the multidisciplinary hospital of the North-West region.

Material and methods. 1340 patients of different sex and age with normal TSH value (0.4-2.5 mIU/l) and subclinical hypothyroidism were included into the study. Subclinical hypothyroidism was considered an increase in TSH level >4.0 mIU/L, provided that the level of free T4 is normal. According to electronic case histories in all patients, CVD (hypertension, coronary heart disease, heart failure, arterial atherosclerosis of the lower extremities) and a history of cardiovascular events (unstable angina, acute myocardial infarction, stroke and transient ischemic attack) were analyzed. For data processing the program Statistica, version 12 was used.

Results. The detectability of subclinical hypothyroidism was 10.2%, manifest hypothyroidism – 2.4%. In patients with subclinical hypothyroidism, CVD were detected significantly more often than in patients with euthyroidism ($p < 0.05$). Subclinical hypothyroidism increased the likelihood of CVD in the middle age group (odds ratio [OR] 1.62; 95% confidence interval [95%CI] 1.39-1.89), in elderly patients (OR 3.84; 95%CI 2.95-4.99), and in patients 75 years and older (OR 2.53; 95%CI 1.84-3.50). Using the discriminant analysis, a mathematical model was built which allows predicting the development of CVD according to the TSH level of (accuracy – 66.7%, sensitivity – 22.3%, specificity – 96.8%). The estimated threshold TSH was 6.68 mIU/L. Patients with TSH levels <6.68 mIU/L have a high probability that they are healthy (96.8%), and elevated TSH levels (<6.68 mIU/L) are probably not associated with CVD.

Conclusion. An association of subclinical hypothyroidism with coronary heart disease, hypertension and CVD in general has been established. A TSH level of less than 6.68 mIU/L is probably not associated with CVD and does not require active treatment.

Keywords: subclinical hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, cardiovascular diseases, coronary heart disease.

For citation: Volkova A.R., Dygun O.D., Zhdanova O.N., Lukichev B.G., Belyakova L.A., Sereda E.M. Detectability of Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Stimulating Hormone Levels Associated with Cardiovascular Diseases in Patients of North-West Region Hospital. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):174-179. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-174-179

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

Received / Поступила: 10.12.2018

Accepted / Принята в печать: 19.03.2019

Распространенность нарушений функции щитовидной железы в популяции зависит от пола, возраста, расы и региона проживания, и варьирует от 4 до 10% [1,2]. По данным исследования NHANES III в США распространенность субклинического гипотиреоза составляет 15,1% у лиц старшей возрастной группы [3]. В Великобритании (исследование Whickham survey) субклинический гипотиреоз был выявлен у 8% женщин в общей группе обследованных лиц, и у 10% женщин старше 55 лет [4]. В Healthy Aging Study выявляемость субклинического гипотиреоза была 12,4% [5]. Частота встречаемости субклинического гипотиреоза (СГ) увеличивается с возрастом и превалирует у лиц женского пола [6]. Так, в исследовании распространенности СГ у больных многопрофильного стационара г. Санкт-Петербург было показано, что СГ выявляется в 10,1% случаев. В группе пожилых больных частота СГ у женщин была в 2 раза выше, чем у мужчин [1].

Последние десятилетия активно изучается вклад субклинического гипотиреоза в формирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистый риск связывают с развитием атерогенной дислипидемии, гипергомоцистеинемии, периферической инсулинорезистентности, туловищного ожирения, гемодинамических сдвигов, снижением синтеза оксида азота [7]. Впервые сосудистый риск у больных гипотиреозом был отмечен в Роттердамском исследовании, в котором было обследовано 11149 женщин старше 60 лет. У 10,8% обследованных женщин был выявлен СГ. Наличие СГ было ассоциировано с инфарктом миокарда в анамнезе и атеросклерозом аорты [8]. По данным метаанализа 55 когортных исследований с включением 1898314 больных было установлено, что СГ (повышенное значение тиреотропного гормона [ТТГ] при нормальном уровне свободного тироксина) повышает риск развития ишемической болезни сердца и смертности по сравнению с пациентами с эутиреоидным статусом [9]. Результаты обследования большой когорты больных ишемической болезнью сердца (ИБС, n=870), поступивших в многопрофильный стационар Санкт-Петербурга для коронарографического исследования, показали, что СГ ассоциирован с многососудистым поражением коронарных артерий и является независимым

дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска [10].

Однако в ряде исследований (The ELSA-Brasil study и The SardiNIA study) не было выявлено какой-либо ассоциации между субклиническим гипотиреозом и атеросклеротическими поражениями коронарных артерий и ИБС [11, 12].

Хорошо известно, что клинические симптомы гипотиреоза неспецифичны, и «шкала клинической симптоматики не должна использоваться при обследовании пациентов» [13]. Поэтому активно осуждается необходимость скринингового определения тиреотропного гормона (ТТГ) для выявления гипотиреоза, но вопросы скринингового определения ТТГ недостаточно проработаны [13]. Согласно мнению большинства экспертов, общепопуляционный скрининг ТТГ дорог и неэффективен [14]. Определение уровня ТТГ показано всем больным сосудистого риска, пациентам с дислипидемиями, любыми репродуктивными нарушениями, сахарным диабетом. Однако большинство специалистов считают необходимым скрининговое определение уровня ТТГ всем больным, обратившимся за помощью. В настоящее время признан целесообразным анализ баз данных крупных госпиталей, лабораторий или страховых компаний для оценки распространенности дисфункции щитовидной железы [15].

Понятие нормального значения уровня ТТГ достаточно условно. Так, по данным национальной лаборатории биохимии США, 95% населения имеют значение ТТГ 0,4-2,5 мМЕ/л [14], поэтому идеально нормальным считается уровень ТТГ 0,4-2,5 мМЕ/л, что является нормой для беременных женщин. Для общей популяции по результатам совещания Европейской тиреоидной ассоциации (2004 г.) за нормальное значение уровня ТТГ принят диапазон 0,4-4,0 мМЕ/л [14].

В настоящее время имеются данные о том, что небольшое увеличение уровня ТТГ до 5-6 мМЕ/л у лиц пожилого и старческого возраста в большинстве случаев обратимо (40-50% больных пожилого возраста имели восстановление уровня ТТГ до нормальных значений при повторном измерении), и не связано с увеличением сердечно-сосудистого риска [16]. Более значимое повышение уровня ТТГ (>7,0 мМЕ/л в со-

четании с увеличением антитиреоидных антител), как правило, является стойким, и ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Так, в крупном метаанализе 18 проспективных исследований ($n=73000$) было показано, что риск сердечно-сосудистых событий значимо увеличивается при уровне ТТГ $>7,0$ мМЕ/л и менее $0,4$ мМЕ/л. Больные с низким значением ТТГ, как правило, имеют нарушения ритма (фибрилляция предсердий), и также чаще погибают от тромбоэмболических осложнений [17]. Поэтому изучение распространенности СГ и определение вклада СГ в формирование сосудистого риска представляется актуальным. Уточнение диапазонов значений ТТГ, ассоциированных с ССЗ у лиц различного пола и возраста, обратившихся за медицинской помощью в многопрофильный стационар, представляется важным для оптимизации последующей лечебной тактики.

В связи с этим цель настоящего исследования – определить выявляемость субклинического гипотиреоза, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с ССЗ у больных, обратившихся за помощью в многопрофильный госпиталь Северо-Западного региона.

Материал и методы

Проведено скрининговое определение уровня ТТГ у 7300 больных, обратившихся за медицинской помощью в клиники ПСПбГМУ в период с 08.02.2017 по 06.12.2017. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом. В исследование были включены все больные, которые были госпитализированы в клиники, проходили лечение в клиниках в рамках дневного стационара, обследовались/проходили лечение в поликлинике с клинико-диагностическим центром. Критерием включения на данном этапе исследования было наличие выполненного анализа на уровень ТТГ. При изменении уровня ТТГ от общепринятой нормы ($0,4-4,0$ мМЕ/л) для уточнения степени нарушения функции щитовидной железы учитывались результаты анализов на свободные тироксин (Т4) и/или трийодтиронин (Т3). У 741 (10,2%) больных выявлен субклинический гипотиреоз, у 175 (2,4%) – выявлен манифестный гипотиреоз. СГ считали повышение уровня ТТГ более или равное $4,0$ мМЕ/л при условии нормального уровня свободного Т4. В дальнейшем из базы данных в 7300 пациентов были отобраны 670 больных с субклиническим гипотиреозом, затем из этой же базы данных были отобраны еще 670 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с «идеально» нормальным значением ТТГ ($0,4-2,5$ мМЕ/л) [18]. Далее было предпринято ретроспективное исследование по изучению ССЗ у отобранных нами пациентов (на основании анализа элек-

тронных историй болезни). Отбирались только записи о пациентах, которые содержали полные данные о заболеваниях и результатах анализов. Таким образом, в исследование включено 1340 больных различного пола и возраста с нормальным значением ТТГ ($0,4-2,5$ мМЕ/л) и субклиническим гипотиреозом.

Критерии исключения: онкологические заболевания; терминальная стадия хронической болезни почек, проведение диализа, аутоиммунные ревматические заболевания, истории болезни с пропущенными данными.

По электронным историям болезней у всех больных изучался анамнез ССЗ (артериальная гипертензия [АГ], ИБС, хроническая сердечная недостаточность [ХСН], облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) и сердечно-сосудистых событий (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда [ИМ], инсульт и транзиторная ишемическая атака). В разделе ССЗ учитывались все пациенты, которые в анамнезе имели указания на ИМ, нестабильную стенокардию, инсульты, транзиторные ишемические атаки, реваскуляризацию миокарда, коронароангиографию, анамнез АГ, ИБС, ХСН, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

Все пациенты были разделены на возрастные группы в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: 1 группа – 18-44 лет; 2 группа – 45-59 лет; 3 группа – 60-74 лет; 4 группа – 75-89 лет, 5 группа – 90 лет и старше. По уровню ТТГ больные были разделены на 3 группы: I группа – $0,4-2,5$ мМЕ/л (нормальные значения ТТГ), II группа – $4,0-6,9$ мМЕ/л, III группа – $7,0-15,0$ мМЕ/л.

Для анализа данных использовалась программа Statistica 12 (Statsoft Inc., США). Для оценки значимости различий использовались методы параметрической и непараметрической статистики (ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, однофакторный непараметрический анализ). Критерием статистически значимых различий считалась величина $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы с ССЗ использовали модель логистической регрессии. Для определения пороговых значений ТТГ, ассоциированных с ССЗ, была использована методика дискриминантного анализа.

Результаты

По исходным характеристикам группы обследованных больных были сопоставимы. Так, в группе пациентов с нормальным значением ТТГ средний возраст больных составил $59,36 \pm 15,98$ лет, а в группе больных с повышенным уровнем ТТГ – $59,31 \pm 16,02$ лет ($p=0,96$). В каждую группу были включены 523 женщин (78,06%) и 147 мужчин (21,94%). В представ-

ленном исследовании женщин было значимо больше в каждой группе обследованных больных, так как повышение уровня ТТГ чаще выявляют у женщин старших возрастных групп. Медиана уровня ТТГ в группе эутиреоидных больных составила 1,37 [1,01; 1,82] мМЕ/л, а группе больных СГ – 5,34 [4,50; 7,10] (p<0,001).

По результатам обследования было показано, что у больных СГ как с умеренно повышенным уровнем ТТГ (группа II), так с более высокими значениями ТТГ (группа III) ССЗ (в частности, АГ, ИБС) выявляли значимо чаще, чем у больных в состоянии эутиреоза (группа I; p<0,001). Значимых взаимосвязей между уровнем ТТГ и острыми коронарными событиями (ИМ и нестабильная стенокардия) выявлено не было. Возможно, это отчасти объясняется тем, что в условиях стресса происходит некоторое подавление уровня ТТГ за счет высокой секреции кортизола и адренокортикотропного гормона. Результаты представлены в табл. 1.

В дальнейшем все пациенты были разделены по возрасту в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. С помощью модели логистической регрессии оценивали связь ССЗ и таких факторов, как пол, возраст, уровень ТТГ, индекс массы тела. В возрастной группе 18-44 лет не удалось получить адекватной модели логистической регрессии и выявить какие-либо закономерности.

В возрастной группе 45-59 лет (n=238) была получена адекватная модель логистической регрессии только для ССЗ в целом (p<0,000). Чувствительность модели составила 53%, точность – 80%, специфичность – 93%. Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с ССЗ: отношение шансов (ОШ) 1,62, 95% доверительный интервал (95%ДИ) 1,39-1,89. Женский

пол был ассоциирован с ССЗ: ОШ 2,31 (95%ДИ 1,15-4,70). В отношении АГ, ИБС по отдельности адекватной модели получено не было.

В возрастной группе 60-74 лет (n=422) ССЗ были ассоциированы с повышением уровня ТТГ (p<0,000). Субклинический гипотиреоз был ассоциирован с ССЗ: ОШ 3,84 (95%ДИ 2,95-4,99). Женский пол был ассоциирован с ССЗ: ОШ 3,51 (95%ДИ 1,73-7,14; p=0,000). Чувствительность модели – 78%, специфичность – 95%, точность – 87% (p=0,0001). Также была получена адекватная модель логистической регрессии в отношении ИБС (p=0,000). Была выявлена связь между повышением уровня ТТГ и ИБС: ОШ 1,06 (95%ДИ 1,01-1,12; p=0,042). Также женский пол был ассоциирован с ИБС в обследованной группе больных: ОШ 2,98 (95%ДИ 1,77-5,03; p=0,000). Чувствительность модели составил 42,8%, специфичность – 78%, точность – 59%.

Так как пациентов старше 90 лет было немного, это позволило объединить всех пациентов в группу 75 лет и старше. В данной группе больных была получена адекватная модель логистической регрессии в отношении ССЗ в целом: чувствительность – 75%, специфичность – 65%, точность – 71,5% (p=0,000). Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с ССЗ: ОШ 2,53 (95%ДИ 1,84-3,50; p=0,000). Женский пол также был ассоциирован с ССЗ в данной возрастной группе: ОШ 2,82 (95%ДИ 1,17-6,79; p=0,021).

В дальнейшем с помощью методики дискриминантного анализа представлялось важным предсказать наличие ССЗ у обследованных больных по уровню ТТГ. Было показано, что СГ был ассоциирован с наличием ССЗ (p<0,0001). В модель были включены все обследованные больные различного пола и возраста с разными значениями ТТГ (n=1340). В результате была

Table 1. The frequency of cardiovascular diseases in patients with normal and elevated levels of thyroid stimulating hormone

Таблица 1. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нормальными и повышенными значениями тиреотропного гормона

Частота ССЗ	Группа 1 (0,4-2,5 мМЕ/л)	Группа 2 (4,0-6,9 мМЕ/л)	Группа 3 (7,0-15,0 мМЕ/л)
ССЗ в целом, n (%)	445 (68) n=654	228 (87,7) *** n=260	63 (82,9) *** n=76
АГ, n (%)	400 (61) n=654	208 (81,9) *** n=254	60 (80) *** n=75
ИБС, n (%)	263 (40,3) n=652	122 (53,9) ** n=226	29 (42,0) ** n=69
ИМ, n (%)	74 (11) n=654	38 (16) n=232	13 (18) n=70
Нестабильная стенокардия, n (%)	22 (3,4) n=654	11 (4,9) n=227	2 (2,9) n=70

** p<0,01, *** p<0,001 по сравнению с группой 1
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда

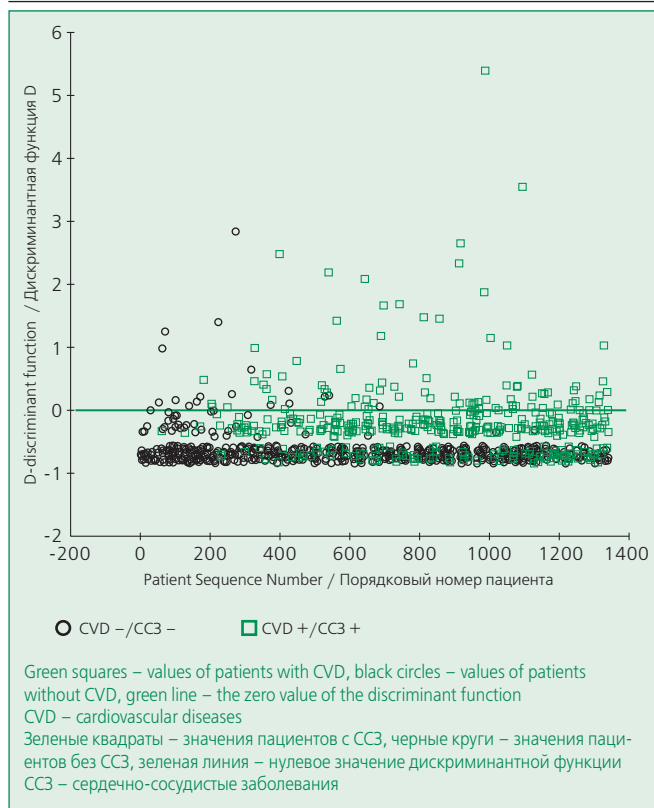


Figure 1. Categorized distribution diagram of the values of the discriminant function of each patient

Рисунок 1. Категоризированная диаграмма распределения значений дискриминантной функции каждого пациента

построена дискриминантная функция D, которая позволила классифицировать больных (рис. 1).

Уравнение дискриминантной функции:

$$D = 0,134 \times \text{уровень ТТГ} - 0,895$$

$$\text{Уровень ТТГ} > \frac{0,895}{0,134}$$

Полученная модель обладает точностью 66,7%, низкой чувствительностью – 22,3%, но высокой специфичностью – 96,8%. В соответствии с этой моделью пороговое значение уровня ТТГ составило 6,68 мМЕ/л. Таким образом, у пациентов с уровнем ТТГ < 6,68 мМЕ/л высока вероятность того, что они здоровы (96,8%), однако у больных с уровнем ТТГ > 6,68 мМЕ/л вероятность того, что они больны, низкая (22,3%). Возможно, это связано с тем, что формирование ССЗ опосредуются множеством других факторов сердечно-сосудистого риска, таких как возраст, курение, наследственность, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность [14].

Обсуждение

В работе представлены результаты обследования большой когорты больных с СГ (n=670). В качестве группы сравнения представлены данные больных сопоставимого пола и возраста с нормальным значением ТТГ. Выявление СГ представляет непростую задачу, так как клинические симптомы гипотиреоза, как правило, неспецифичны [12]. Поэтому в соответствии с существующими рекомендациями показано скрининговое определение уровня ТТГ различным категориям пациентов, особенно, больным с сердечно-сосудистыми рисками. В настоящее время в вопросах диагностики и лечения СГ имеется некоторое противоречие: с одной стороны, имеются неопровержимые доказательства вклада СГ в сердечно-сосудистый риск, в то же время не доказана эффективность терапии левотироксином СГ у больных сосудистого риска. Лечебная тактика у больных с СГ и ССЗ до сих пор однозначно не определена [12]. Эффективность терапии левотироксином изучена недостаточно, данные крайне противоречивые, и, как правило, опираются на суррогатные точки (концентрации липидов, гомоцистеина, показатели антиоксидантной защиты). Длительных проспективных наблюдений по изучению влияния левотироксина на сердечно-сосудистые исходы представлено мало. Имеются данные о том, что лечение левотироксином СГ с учетом конечных точек было эффективно при уровне ТТГ > 7,0 мМЕ/л [15].

В представленном исследовании установлено, что СГ был ассоциирован с ИБС, АГ и ССЗ в целом. Была предпринята попытка уточнения диапазонов значений ТТГ, ассоциированных с ССЗ. Вероятно, повышение уровня ТТГ до 6,68 мМЕ/л не сопряжено с сердечно-сосудистым риском и не требует активного лечения. Однако необходимы дополнительные исследования по уточнению лечебной тактики у больных с СГ.

Заключение

Выявление гипотиреоза у больных, обратившихся за медицинской помощью в многопрофильный стационар Северо-Западного региона: СГ – 10,2%, манифестный гипотиреоз – 2,4%. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с ССЗ. У больных с субклиническим гипотиреозом значимо чаще выявляли ИБС, АГ и ССЗ в целом. Значение ТТГ менее 6,68 мМЕ/л, вероятно, не ассоциировано с ССЗ.

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. Volkova A.R., Dygun O.D., Katysheva N.S. et al. Methodological aspects of interpretation of thyroid-stimulating hormone reference intervals in the Northwest region megapolis hospital. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018;63(9):538-42. (In Russ.) [Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Катышева Н.С. и др. Методические аспекты интерпретации референтных интервалов тиреотропного гормона гипофиза в многопрофильном стационаре мегаполиса Северо-Западного региона. *Клиническая Лабораторная Диагностика*. 2018;63(9):538-42]. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-9-538-542.
2. Podzolkov A.V., Fadeyev V.V. Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2009;5(2):4-16 (In Russ.) [Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ. *Клиническая и Экспериментальная Тиреодология*. 2009;5(2):4-16].
3. Surks M., Hollowell J. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(12):4575-82. doi:10.1210/jc.2007-1499.
4. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clinical Endocrinology*. 1977;7(6):481-93. doi:10.1111/j.1365-2265.1977.
5. Rodondi N., Newman A., Vittinghoff E. et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(21):2460-6. doi:10.1001/archinte.165.21.2460.
6. Canaris G., Manowitz N., Mayor G., Ridgway E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):526-534. doi:10.1001/archinte.160.4.526.
7. Braverman L.E., Cooper D.S. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text Tenth Edition*. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
8. Hak A., Pols H., Visser T., Drexhage H. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(4):270-8. doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
9. Ning Y., Cheng Y., Liu L. et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Medicine*. 2017;15(1):21. doi:10.1186/s12916-017-0777-9.
10. Volkova A.R., Dora S.V., Berkovich O.A. et al. Subclinical hypothyroidism - new cardiovascular risk factor. *Terapiya*. 2016;6:23-8. (In Russ.) [Волкова А.Р., Дора С.В., Беркович О.А. и др. Субклинический гипотиреоз – новый фактор сердечно-сосудистого риска. *Терапия*. 2016;6:23-8].
11. De Miranda E., Bittencourt M., Staniak H. et al. Thyrotropin and free thyroxine levels and coronary artery disease: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(5):e7196. doi:10.1590/1414-431X20177196.
12. Delitala A., Filigheddu F., Orrù M. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(12):1104-10. doi:10.1016/j.numecd.2015.09.001.
13. Garber J., Cobin R., Gharib H. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-35. doi:10.1089/thy.2012.0205.
14. Derwahl K.M., Duntas L.H., Butz S., eds. *Thyroid and Cardiovascular Risk: Merck European Thyroid Symposium*, Berlin, 10-13 June, 2004, 1st ed. Berlin: Thieme; 2005.
15. Wiersinga W.M. Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *European Thyroid Journal*. 2015;4(3):143-8. doi:10.1159/000438909.
16. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reproductive Health*. 2017;23(2):55-62. doi:10.1177/2053369117705058.
17. Floriani C., Gencer B., Collet T., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2017;39(7):503-7. doi:10.1093/eurheartj/ehx050.
18. Fadeyev V.V. Challenges in replacement therapy of hypothyroidism: everyday practice and perspectives. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(3):17-29. (In Russ.) [Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы. *Клиническая и Экспериментальная Тиреодология*. 2012;8(3):17-29].

About the Authors:

Anna R. Volkova – MD, PhD, Professor, Faculty Therapy Chair, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Olga D. Dygun – MD, Associate Professor, Faculty Therapy Chair, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Olga N. Zhdanova – MD, PhD, Associate Professor, Faculty Therapy Chair, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Boris G. Lukichev – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutic of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Lyudmila A. Belyakova – PhD (Engineering Sciences), Senior Researcher, Department of Pharmacoepidemiology and Biomedical Statistics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Ekaterina M. Sereda – Resident, Faculty Therapy Chair, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Сведения об авторах:

Волкова Анна Ральфовна – д.м.н., профессор, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Дыгун Ольга Дмитриевна – ассистент, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Жданова Ольга Николаевна – к.м.н., доцент, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Лукичев Борис Георгиевич – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Белякова Людмила Анатольевна – к.т.н., с.н.с., отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Середа Екатерина Михайловна – клинический ординатор, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Отдаленные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата

Алексей Валерьевич Хрипун¹, Александр Алексианосович Кастанаян²,
Михаил Владимирович Малеванный¹, Ярослав Владимирович Куликовских^{1*}

¹ Ростовская областная клиническая больница
Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170

² Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119

Имеется лишь ограниченная информация о сравнительных результатах применения различных тромболитических препаратов во время проведения фармако-инвазивной реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Особый интерес представляет сравнение эффективности фибрин-селективных и фибрин-неселективных тромболитиков.

Цель. Изучить частоту одногодичных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и состояния пациентов, перенесших год назад ИМпST и фармако-инвазивную реперфузию, в зависимости от выбора тромболитического препарата.

Материал и методы. 240 пациентов, перенесших ИМпST и фармако-инвазивную реперфузию (референсное событие), были разделены на 4 группы в зависимости от выбора тромболитического препарата (alteplase [группа 1], tenecteplase [группа 2], reteplase [группа 3], streptokinase [группа 4]), а также на 2 группы в зависимости от их фибрин-специфичности. Через 1 год после референсного события определяли частоту больших сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда и их сочетание). Также анализировали результаты эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, показатели шкалы оценки клинического состояния больных при хронической сердечной недостаточности (ХСН, ШОКС, Мареев В.Ю., 2000), результаты исследования N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме и теста шестиминутной ходьбы (ТШХ).

Результаты. Через год после референсного события у пациентов, получавших фибрин-селективные тромболитики (группы 1,2,3), по сравнению с больными, леченными фибрин-неспецифичным препаратом (группа 4), отмечены: более высокая фракция выброса левого желудочка ($49,8 \pm 7,4\%$ против $47,4 \pm 6,8\%$; $p=0,048$), меньшие индекс нарушения локальной сократимости ($1,19 [1,06;1,38]$ против $1,25 [1,175;1,5]$; $p=0,029$), конечный диастолический объем ($139,1 \pm 28,6$ мл против $148,7 \pm 23,9$ мл; $p=0,027$), размер левого предсердия ($39,0 \pm 4,6$ мм против $41,1 \pm 3,1$ мм; $p=0,007$) и статистически незначимо более редкие случаи фибрилляции предсердий ($1,5\%$ против $6,7\%$; $p=0,068$). У них также отмечены более редкие эпизоды суправентрикулярной тахикардии ($4,5\%$ против $13,3\%$; $p=0,049$), более низкая частота развития желудочковых экстрасистол ($54,5\%$ против $76,7\%$, $p=0,022$) и их количество в течение сут ($4,5 [0;32,0]$ против $34,0 [2,25;80,25]$, $p=0,001$) при более благоприятном их распределении по грациям и более благоприятными показателями вариабельности сердечного ритма. В группах фибрин-специфичных препаратов отмечены статистически значимо меньший уровень NT-proBNP ($148 [120;208,5]$ пг/мл против $241 [189;287]$ пг/мл, $p=0,000$) и меньшие проявления ХСН по ШОКС ($p=0,033$) при большей дистанции в ТШХ ($p=0,000$). Статистически значимых отличий между группами 1, 2, 3 за исследуемый период выявлено не было. По частоте жестких клинических конечных точек (смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевой артерии) все группы были сопоставимы.

Заключение. Через год после ИМпST и фармако-инвазивной реперфузии с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов отмечены более благоприятные клинические и лабораторно-инструментальные показатели по сравнению с фибрин-неспецифичным тромболитиком при сопоставимом влиянии на жесткие конечные точки в течение всего срока наблюдения.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, фармако-инвазивная стратегия, тромболизис.

Для цитирования: Хрипун А.В., Кастанаян А.А., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Отдаленные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):180-190. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-180-190

Long-Term Outcomes of Pharmacoinvasive Reperfusion Strategy Depending on the Choice of Thrombolytic Agent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Alexey V. Khripun¹, Alexander A. Kastyanayan², Mikhail V. Malevanniy¹, Yaroslav V. Kulikovskikh^{1*}

¹ Rostov Regional Clinical Hospital. Blagodatnaya ul. 170, Rostov-on-Don, 444015, Russia

² Rostov-on-Don State Medical University. Suvorova ul. 19, Rostov-on-Don, 444022, Russia

There is limited information on the comparative results of using different thrombolytic drugs for pharmacoinvasive reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). There is special interest in comparing the efficacy of fibrin-selective and fibrin-non-selective thrombolytics.

Aim. To study the prevalence of major adverse cardiovascular events and the status of patients who had STEMI and pharmacoinvasive reperfusion a year ago, depending on the choice of thrombolytic drug.

Material and methods. 240 STEMI-patients undergoing pharmacoinvasive reperfusion (reference event) were divided into 4 groups depending on the choice of the thrombolytic drug (alteplase [group 1], tenecteplase [group 2], reteplase [group 3], streptokinase [group 4]) as well as into 2 groups depending on the fibrin-specificity of thrombolytics. One year after the reference event the prevalence of major cardiovascular events (death, repeated myocardial infarction, stroke, repeated revascularization of the target vessel, and their combination) was assessed. Data of echocardiography and 24-hour ECG monitoring, indicis of rating scale of clinical state in patients with heart failure (RSCS, Mareev V.Y., 2000), results of determination of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and of six-minute walk test were also analyzed.

Results. One year after the reference event, patients who received fibrin-selective thrombolytics (groups 1, 2, 3) compared with patients treated with fibrin-non-selective drug (group 4) had a higher left ventricular ejection fraction ($49.8 \pm 7.4\%$ vs $47.4 \pm 6.8\%$; $p=0.048$), lower index of impaired local contractility ($1.19 [1.06; 1.38]$ vs $1.25 [1.175; 1.5]$, $p=0.029$), an end-diastolic volume (139.1 ± 28.6 ml vs 148.7 ± 23.9 ml; $p=0.027$), the size of the left atrium (39.0 ± 4.6 mm vs 41.1 ± 3.1 mm, $p=0.007$), and insignificantly lower prevalence of atrial fibrillation (1.5% vs 6.7% , $p=0.068$). They also showed a lower prevalence of supraventricular tachycardia (4.5% vs 13.3% , $p=0.049$) and ventricular extrasystoles (54.5% vs 76.7% , $p=0.022$) as well as the daily number of ventricular extrasystoles ($4.5 [0; 32.0]$ vs $34, 0 [2.25; 80.25]$, $p=0.001$) with more favorable gradations and indicators of heart rate variability. Statistically significantly lower NT-proBNP level ($148 [120; 208.5]$ pg/ml vs $241 [189; 287]$ pg/ml; $p=0.000$) and chronic heart failure manifestation according to RSCS ($p=0.033$), as well as a longer distance in the six-minute walk test ($p=0.000$) were found in patients treated with fibrin-selective drugs. Statistically significant differences between groups 1, 2, 3 for the study period were not found. Significant differences in the prevalence of hard clinical endpoints (death, repeated myocardial infarction, stroke, repeated revascularization of the target artery) were not found in all groups.

Conclusion. More favorable clinical, laboratory and instrumental parameters were found one year after STEMI and pharmacoinvasive reperfusion with fibrin-specific thrombolytic agents as compared with fibrin-non-specific thrombolytic. All groups had no statistically significant differences in the effect on hard clinical endpoints during the entire observation period.

Keywords: acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, thrombolysis.

For citation: Khripun A.V., Kastanayan A.A., Malevannyi M.V., Kulikovskikh Y.V. Long-Term Outcomes of Pharmacoinvasive Reperfusion Strategy Depending on the Choice of Thrombolytic Agent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):180-190. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-180-190

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

Received / Поступила: 05.04.2019

Accepted / Принята в печать: 08.04.2019

Сегодня первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются стратегией выбора в реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) при условии выполнения в максимально короткие сроки опытной бригадой интервенционных радиологов [1]. Однако подавляющее большинство клиник, в которые госпитализируются пациенты с ОИМпСТ, не имеют возможности проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств, а в те стационары, где данная возможность существует, пациенты зачастую поступают позже рекомендуемых 60-90 мин от момента первой ЭКГ [2,3]. В последние годы активно изучается фармако-инвазивная стратегия лечения ОИМпСТ, представляющая комбинированное применение тромболитика и ЧКВ, и позволяющая ускорить начало реперфузионной терапии, повысить ее эффективность, расширить доступность для населения, и, таким образом, оптимизировать оказание помощи при ОИМпСТ [4,5].

В настоящее время в нашей стране представлен целый ряд препаратов для проведения тромболитической терапии (ТЛТ), которые широко используются в лечении ОИМпСТ. При этом публикации об отдаленных результатах их применения в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпСТ представлены в ограниченном виде [6, 7].

Целью настоящего исследования стало изучение частоты одnogодичных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и состояния пациентов, перенесших год назад ИМпСТ и фармако-инвазивную реперфузию, в зависимости от выбора тромболитического препарата.

Материал и методы

В открытое проспективное когортное исследование было включено 240 пациентов с ОИМпСТ, поступавших в Областной сосудистый центр (ОСЦ) Ростовской областной клинической больницы (г. Ростов-на-Дону) в период с января 2013 г. по декабрь 2016 г. после проведения ТЛТ в различных стационарах города и области для выполнения ЧКВ в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии. Пациенты включались в исследование на этапе госпитализации в ОСЦ по следующим критериям: доказанный ОИМпСТ, проведенная тромболитическая терапия в течение 6 ч, и поступление в ЧКВ-стационар не позднее 48 ч от момента развития симптомов. В зависимости от применяемого тромболитического препарата все пациенты были разделены на 4 группы: в 1-й группе ($n=73$) для проведения ТЛТ использовался препарат алтеплазы (Актилизе, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и КоКГ, Германия); во 2-й группе ($n=40$) – тенектеплаза (Метализе, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и КоКГ, Германия); в 3-й группе ($n=95$) – фортеплаза (Фортелизин, ООО «СупраГен», Россия); в 4-й группе ($n=32$) – стрептокиназа (Стрептокиназа, Белмедпрепараты, Республика Беларусь). Для оценки влияния на результаты фармако-инвазивного лечения фибрин-специфичности используемых тромболитических препаратов результаты исследования в группах 1, 2 и 3 (фибрин-специфичные тромболитики; объединенная группа_{1,2,3}; $n=208$) суммировали и сравнивали с результатами 4-й группы (фибрин-неспецифичная стрептокиназа).

Характеристика пациентов и тяжести течения ОИМпСТ представлена в табл. 1.

Table 1. Baseline patient characteristics and severity of acute myocardial infarction

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и тяжесть течения острого инфаркта миокарда

Параметр	1 группа (n=73)	2 группа (n=40)	3 группа (n=95)	4 группа (n=32)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=208)	p**
Возраст, лет	55,2±8,0	55,4±8,4	56,5±8,7	57,8±7,2	0,428	55,9±8,4	0,174
Мужчины, n (%)	64 (87,7)	26 (65,0)	78 (82,1)	27 (84,4)	p ₁₋₂ =0,004	168 (80,8)	0,627
Женщины, n (%)	9 (12,3)	14 (35,0)	17 (17,9)	5 (15,6)	p ₁₋₃ =0,322 p ₁₋₄ =0,647 p ₂₋₃ =0,031 p ₂₋₄ =0,064 p ₃₋₄ =0,769	40 (19,2)	
Курильщики, n (%)	56 (76,7)	26 (65,0)	71 (74,7)	24 (75,0)	0,575	153 (73,6)	0,863
Дислипидемия, n (%)	65 (89,0)	36 (90,0)	77 (81,1)	29 (90,6)	0,304	178 (85,6)	0,440
Артериальная гипертензия, n (%)	73 (100)	40 (100)	95 (100)	32 (100)	1,0	208 (100)	1,0
Операции реваскуляризации в анамнезе, n (%):	1 (1,4)	1 (2,5)	2 (2,1)	0		4 (1,9)	
коронарное шунтирование, n (%)	0	0	0	0	0,834	0	1,0
коронарное стентирование, n (%)	1 (1,4)	1 (2,5)	2 (2,1)	0		4 (1,9)	
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (12,3)	4 (10,0)	9 (9,5)	3 (9,4)	0,936	22 (10,6)	0,836
СД 2 типа, n (%)	7 (9,6)	6 (15,0)	10 (10,5)	3 (9,4)	0,822	23 (11,1)	0,776
ОСН I по Killip, n (%)	64 (87,7)	30 (75,0)	78 (82,1)	28 (87,5)	0,322	172 (82,7)	0,497
ОСН II-IV по Killip, n (%)	9 (12,3)	10 (25,0)	17 (17,9)	4 (12,5)		36 (17,3)	
Локализация ИМ:							
передний, n (%)	36 (49,3)	23 (57,5)	37 (38,9)	14 (43,7)		96 (46,2)	
нижний, n (%)	35 (47,9)	17 (42,5)	57 (60,0)	18 (56,3)	0,345	109 (52,4)	0,750
другая, n (%)	2 (2,7)	0	1 (1,1)	0		3 (1,4)	
Риск по TIMI:							
низкий	57 (78,1)	27 (67,5)	74 (77,9)	26 (81,2)		158 (76,0)	
средний	16 (21,9)	11 (27,5)	20 (21,0)	6 (18,8)	0,308	47 (22,6)	0,688
высокий	0	2 (5,0)	1 (1,1)	0		3 (1,4)	

*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; **статистическая значимость различий между группой фибрин-специфичных тромболитических препаратов и фибрин-неспецифичной стрептокиназы

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ОСН – острая сердечная недостаточность

Группы были сопоставимы по таким показателям ТЛТ, как время «боль-игла» ($p=0,324$ для групп 1-4), медианное значение которого с межквартильным диапазоном составило 160 [110; 230] мин, и частота догоспитальной ТЛТ ($p=0,190$ для групп 1-4), доля которой варьировала от 12,3-13,7% у фибрин-селективных препаратов и отсутствовала в группе стрептокиназы ($p=0,031$ для фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной групп). Важно отметить, что, несмотря на статистически значимо большее число догоспитальной ТЛТ в группе фибрин-специфичных препаратов по сравнению с группой стрептокиназы, время «боль-игла» между ними не отличалось ($p=0,168$).

ЧКВ после ТЛТ проводилось в обязательном порядке всем пациентам в день поступления в стационар РОКБ. По характеру поражения коронарных артерий и основным параметрам ЧКВ все группы пациентов были сопоставимы. Более чем в 90% случаев в каждой из четырех групп вмешательство выполнялось через лучевой доступ. Медианное количество имплантируемых в инфаркт-зависимую артерию стентов значительно не отличалось между группами, и составило 1 стент на одного больного в 1-й и 4-й группах, и

2 стента на одного пациента во 2-й и 3-й группах. В подавляющем большинстве во время ЧКВ имплантировались голометаллические стенты (79,4%, 77,5%, 78,9% и 81,3% больных в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах, соответственно). Госпитальные результаты фармакоинвазивной реперфузии при ОИМnST в зависимости от выбора тромболитического препарата были представлены ранее [8].

Через 1 год от начала ИМnST и фармакоинвазивной стратегии реперфузии изучались состояние пациентов в группах, частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда, и их сочетание). Для выявления и оценки тяжести клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовали шкалу оценки клинического состояния больных при ХСН (ШОКС, Мареев В.Ю., 2000), определяли уровень плазменной концентрации N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). С целью объективизации физической работоспособности использовали тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

Table 2. Echocardiography indicators 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion
Таблица 2. Показатели эхокардиографии через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии

Показатели ЭхоКГ	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=202)	p**
ФВ, %	49,8±7,6	49,7±8,2	49,9±6,9	47,4±6,8	0,420	49,8±7,4	0,048
КДО, мл	138,4±26,6	139,7±32,8	139,3±28,8	148,7±23,9	0,378	139,1±28,6	0,027
иКДО, мл/м ²	74,9±14,8	76,7±17,0	75,9±15,4	80,7±13,3	0,369	75,7±15,4	0,048
КСО, мл	70,6±22,3	72,3±28,9	70,9±22,6	79,2±23,5	0,356	71,0±23,7	0,018
иКСО, мл/м ²	38,2±12,3	39,6±15,5	38,6±12,2	43,0±11,9	0,354	38,6±12,2	0,022
КДР, мм	53,1±4,3	53,3±5,6	52,3±6,7	54,5±4,3	0,262	52,8±5,7	0,053
иКДР, мм/м ²	28,7±2,6	29,3±2,9	28,5±3,8	29,6±2,7	0,301	28,5±3,8	0,135
КСР, мм	34,1±5,3	33,4±5,3	33,3±5,3	36,1±3,3	0,068	33,6±5,3	0,002
иКСР, мм/м ²	18,5±2,9	18,3±2,8	18,2±3,0	19,6±1,9	0,123	18,3±2,9	0,005
МЖП, мм	13,4±1,5	13,3±1,8	13,9±2,9	13,7±1,0	0,374	13,6±2,3	0,158
ЗСПЖ, мм	12,1±1,2	12,1±1,6	12,1±1,4	12,3±1,0	0,756	12,1±1,4	0,142
ПЖ, мм	27,5±2,9	27,3±4,2	27,8±3,9	27,8±2,1	0,906	27,6±3,6	0,548
ЛП, мм	39,2±3,6	39,6±2,7	38,7±5,9	41,1±3,1	0,079	39,0±4,6	0,007
ИНЛС, медиана [Q1;Q3]	1,19 [1,06;1,44]	1,19 [1,06;1,38]	1,19 [1,13;1,31]	1,25 [1,175;1,5]	0,161	1,19 [1,06;1,38]	0,029
ММЛЖ, г	217,4±19,8	209,7±27,1	212,1±20,8	218,9±22,1	0,634	213,9±25,4	0,238
иММЛЖ, г/м ²	118,1±10,4	115,8±13,3	114,1±11,9	117,6±10,1	0,712	115,1±12,3	0,641
Индекс относительной толщины	0,46±0,07	0,47±0,07	0,45±0,08	0,47±0,05	0,817	0,46±0,07	0,802
Е, м/с	0,56±0,23	0,61±0,24	0,63±0,19	0,59±0,17	0,219	0,60±0,20	0,601
А, м/с	0,77±0,06	0,75±0,07	0,71±0,05	0,76±0,09	0,182	0,74±0,07	0,740
Е/А	0,73±0,26	0,78±0,29	0,86±0,31	0,79±0,25	0,329	0,80±0,27	0,648
Наличие ДДЛЖ, %	67 (93,1)	36 (94,7)	79 (85,9)	28 (93,3)	0,270	182 (90,1)	0,748
Наличие НМК, %	47 (65,3)	21 (55,3)	62 (67,4)	21 (70,0)	0,542	130 (64,4)	0,545

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

*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; **статистическая значимость различий между группой фибрин-специфичных тромболитических препаратов и фибрин-неспецифичной стрептокиназы

ФВ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, иКСО – индекс КСО, КДР – конечный диастолический размер, иКДР – индекс КДР, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСПЖ – задняя стенка левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ – индекс ММЛЖ, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – пиковая скорость позднего наполнения левого желудочка, Е/А – отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, НМК – недостаточность митрального клапана

Методом эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивали структурно-геометрические изменения (конечный систолический [КСО] и диастолический объемы [КДО] и размеры [КСР и КДР], их индексы [иКСО и иКДО]) и нарушения глобальной и локальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). По результатам суточного мониторингирования ЭКГ (СМЭКГ) определяли количество эпизодов и общую продолжительность ишемии и аритмий, а также вариабельность ритма сердца (ВРС).

Всем пациентам во время нахождения в стационаре, а также после выписки проводилась стандартная медикаментозная терапия, включавшая двойную дезагрегантную терапию, бета-адреноблокаторы, статины и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Использованы стандартные методы описательной статистики. Сравнительный анализ между группами

для качественных признаков выполнен с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, для количественных данных с нормальным распределением – с помощью однофакторного дисперсионного анализа и Т-критерия Стьюдента, для количественных данных с асимметричным распределением – с помощью Н-теста Краскела-Уоллиса и критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости «р» при сравнении всех четырех групп был определен как равный 0,05. В ситуации множественных попарных сравнений использовали меньший критический уровень значимости «р», рассчитываемый по формуле: $p=1-0,95^{1/n}$, где n – количество производимых сравнений. Таким образом, при попарном сравнении четырех групп критический уровень значимости «р» был определен как равный 0,0085. Статистический анализ материала проведен с помощью программного пакета SPSS (версия 21.0).

Table 3. Plasma NT-proBNP levels in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion

Таблица 3. Концентрация в плазме крови NT-proBNP в группах через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	4 группа (n=15)	p*	Фибрин-специфичные тромболизитики (n=45)	p**
NT-proBNP, пг/мл	182 [124;229]	132 [114;190]	162 [123;216]	241 [189;287]	p ₁₋₂ =0,191 p ₁₋₃ =0,590 p ₁₋₄ =0,011 p ₂₋₃ =0,340 p ₂₋₄ =0,002 p ₃₋₄ =0,002	148 [120;208,5]	0,000
NT-proBNP < 125 пг/мл, n (%)	4 (26,7)	6 (40,0)	4 (26,7)	1 (6,7)	0,209	14 (31,1)	0,058
NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, n (%)	11 (73,3)	9 (60,0)	11 (73,3)	14 (93,3)	0,209	31 (68,9)	0,058

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное

*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; **статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами

NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона

Table 4. Indicators of the assessment scale of the clinical condition of patients with heart failure and the six-minute walk test in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion

Таблица 4. Показатели шкалы оценки клинического состояния больных при ХСН и теста шестиминутной ходьбы в группах через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфичные тромболизитики (n=202)	p**
ШОКС, баллы	2 [1;2]	2 [1,75;3]	2 [1;2]	2 [1,75;5]	0,115	2 [1;3]	0,033
Тест 6-минутной ходьбы ≥ 551 м, n (%)	10 (13,9)	5 (13,2)	11 (12,0)	1 (3,3)	p ₁₋₂ =0,900	95 (47,0)	0,001
Тест 6-минутной ходьбы 426-550 м, n (%)	34 (47,2)	18 (47,4)	43 (46,7)	6 (20,0)	p ₁₋₃ =0,776	26 (12,9)	
Тест 6-минутной ходьбы 301-425 м, n (%)	25 (34,7)	13 (34,2)	36 (39,1)	19 (63,3)	p ₁₋₄ =0,000	74 (36,6)	
Тест 6-минутной ходьбы 150-300 м, n (%)	3 (4,2)	2 (5,3)	2 (2,2)	4 (13,3)	p ₂₋₃ =0,922	7 (3,5)	
Тест 6-минутной ходьбы < 150 м, n (%)	0	0	0	0	p ₂₋₄ =0,003	0	
Средняя дистанция теста 6-минутной ходьбы, м	446,2±88,3	437,7±91,8	445,3±77,0	388,3±75,1	p ₃₋₄ =0,000		
					p ₁₋₂ =0,538 p ₁₋₃ =0,921 p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₃ =0,464 p ₂₋₄ =0,007 p ₃₋₄ =0,000	444,2±83,7	0,000

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное

*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; **статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

Результаты

Через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии (референсное событие) ЭхоКГ и СМЭКГ были выполнены у 72 из 73 пациентов (98,6%) в 1-й группе, у 38 из 40 пациентов (95%) во 2-й группе, у 92 из 95 больных (96,8%) в 3-й группе и у 30 из 32 пациентов (93,8%) в 4-й группе.

Результаты ЭхоКГ через 1 год после референсного события представлены в табл. 2. В целом значительного снижения глобальной систолической функции ЛЖ выявлено не было, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) между группами статистически значимо не различалась, с тенденцией к численно меньшим значениям данного показателя в группе 4 (p=0,420). Однако при сравнительной оценке между

группами в зависимости от фибрин-специфичности препаратов, применявшихся при реперфузии, ФВ ЛЖ через год после референсного события была статистически значимо выше у пациентов объединенной группы_{1,2,3} по сравнению группой 4 (49,8±7,4 против 47,4±6,8; p=0,048).

Аналогично изменялись показатели локальной сократимости ЛЖ. Значения индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ также статистически значимо не различались между группами (p=0,161) с тенденцией к более выраженным нарушениям локальной сократимости ЛЖ в 4-й группе. При этом у пациентов объединенной группы_{1,2,3} регистрировались статистически значимо менее выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ по сравнению с группой 4 (p=0,029).

В целом существенных признаков ремоделирования ЛЖ через 1 год после референсного события не было выявлено ни в одной группе. Было установлено, что у пациентов объединенной группы_{1,2,3} КДО, КСО, КСР, их индексированные значения, а также размеры левого предсердия оставались статистически значимо меньшими по сравнению с группой 4 (табл. 2).

Результаты анализа уровня NT-proBNP через 1 год представлены в табл. 3. Концентрация NT-proBNP в крови через 1 год после референсного события была статистически значимо меньше в группах 2 и 3 по сравнению с группой 4 ($p_{2-4}=0,002$; $p_{3-4}=0,002$). Отличия между группами 1 и 4 имели характер отчетливой тенденции к меньшим показателям NT-proBNP в 1-й группе ($p_{1-4}=0,011$). Важно отметить, что у пациентов объединенной группы_{1,2,3} через год после референсного события отмечен статистически значимо более низкий уровень NT-proBNP по сравнению с группой 4 (148 [120; 208] пг/мл против 241 [189; 287] пг/мл, $p=0,000$), при этом концентрации NT-proBNP в группах 1, 2, 3 были сопоставимы ($p=0,377$).

Результаты оценки ХСН у больных ИМпST спустя 1 год после референсного события представлены в

табл. 4. Анализ результатов оценки по ШОКС спустя 1 год показал сопоставимые значения во всех четырех группах ($p=0,115$), при этом медианные значения по ШОКС во всех четырех группах были численно равны и составляли 2 балла, что соответствует I ФК ХСН.

Представляют интерес результаты ТШХ через 1 год после ИМпST и фармако-инвазивной реперфузии. Так, пациенты в 4-й группе в ходе теста преодолевали статистически значимо меньшее расстояние по сравнению с пациентами других групп, что говорит о меньшей их толерантности к физической нагрузке через 1 год после референсного события ($p_{1-4}=0,002$; $p_{2-4}=0,007$; $p_{3-4}=0,000$). При этом в 1-й, 2-й и 3-й группах средняя дистанция ТШХ была сопоставима ($p_{1-2}=0,538$; $p_{1-3}=0,921$; $p_{2-3}=0,464$).

В соответствии с пройденной дистанцией при ТШХ пациенты были распределены по функциональным классам (ФК) ХСН. Так, среди пациентов 4-й группы по сравнению с группами 1, 2, 3 частота 1 ФК ХСН была статистически значимо ниже (20,0% против 47,2, 47,4 и 46,7%, соответственно), а 2 ФК (63,3% против 34,7, 34,2 и 39,1%, соответственно) и 3 ФК (13,3% против 4,2, 5,3 и 2,2%, соответственно) ХСН,

Table 5. Indicators of daily ECG monitoring in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion

Таблица 5. Показатели суточного мониторингирования ЭКГ в группах через 1 год после ИМпST и фармако-инвазивной реперфузии

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=202)	p**
Наличие эпизодов депрессии ST, n (%)	0	0	0	0	-	0	-
СВЭС, n	0 [0;17]	1 [0;31,3]	12 [0;33,5]	17,5 [0;58,8]	$p_{1-2}=0,569$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}=0,016$ $p_{2-3}=0,065$ $p_{2-4}=0,139$ $p_{3-4}=0,786$	5 [0;27,3]	0,150
Пароксизмальная СВТ, n (%)	4 (5,6)	2 (5,3)	3 (3,3)	4 (13,3)	0,226	9 (4,5)	0,049
Эпизоды ФП, n (%)	1 (1,4)	0	2 (2,2)	2 (6,7)	0,269	3 (1,5)	0,068
ЖЭС, n (%)	37 (51,4)	21 (55,3)	52 (56,5)	23 (76,7)	0,130	110 (54,5)	0,022
I класс по Low, n (%)	16 (22,2)	15 (39,5)	27 (29,3)	14 (46,7)	0,272	57 (28,2)	0,000
II класс по Low, n (%)	6 (8,3)	2 (5,3)	8 (8,7)	3 (10,0)		16 (7,9)	
III класс по Low, n (%)	11 (15,3)	4 (10,5)	13 (14,2)	1 (3,3)		28 (13,9)	
IV A класс по Low, n (%)	4 (5,6)	1 (2,6)	4 (4,3)	3 (10,0)		9 (4,5)	
IV B класс по Low, n (%)	0	0	0	2 (6,7)		0	
V класс по Low, n (%)	0	0	0	0		0	
ЖЭС, n/сут	3,0 [0;32,0]	5,5 [0;34,5]	6,5 [0;33,5]	34,0 [2,25;80,25]	$p_{1-2}=0,626$ $p_{1-3}=0,500$ $p_{1-4}=0,002$ $p_{2-3}=0,994$ $p_{2-4}=0,011$ $p_{3-4}=0,007$	4,5 [0;32,0]	0,001
Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное							
*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; **статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами							
СВЭС – суправентрикулярные экстрасистолы, СВТ – суправентрикулярная тахикардия, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы							

наоборот, выше ($p_{1-4}=0,000$; $p_{2-4}=0,003$; $p_{3-4}=0,000$). Важно отметить, что ни в одной из четырех групп не было пациентов с 4 ФК ХСН.

При оценке степени ХСН у пациентов спустя 1 год после референсного события в зависимости от фибрин-специфичности применявшегося тромболитика было установлено, что пациенты объединенной группы_{1,2,3} имели статистически значимо меньшие проявления ХСН согласно ШОКС ($p=0,033$), а также показали большую дистанцию по результатам ТШХ ($p=0,000$) по сравнению с 4-й группой. Более того, в объединенной группе_{1,2,3} статистически значимо больше пациентов имели 0-1 ФК и меньше 2-3 ФК ХСН по сравнению с 4-й группой ($p=0,001$).

Результаты СМЭКГ через 1 год после референсного события представлены в табл. 5. При СМЭКГ во всех группах эпизодов ишемии выявлено не было. Частота возникновения суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии ($p=0,226$) и фибрилляции предсердий ($p=0,269$) была сопоставимой. Однако количество суправентрикулярных экстрасистол было

статистически значимо меньше в группе 1 по сравнению с группой 3 ($p_{1-3}=0,001$), но не отличалось от других групп. В объединенной группе_{1,2,3} по сравнению группой 4 отмечена статистически значимо меньшая частота возникновения суправентрикулярной тахикардии ($p=0,049$) и тенденция к более редким случаям развития фибрилляции предсердий ($p=0,068$).

Частота возникновения желудочковых экстрасистол (ЖЭС) также статистически значимо не отличалась между группами ($p=0,130$), с тенденцией к численно большей частоте развития ЖЭС в группе 4. При этом в группе 4 отмечалось статистически значимо большое число ЖЭС по сравнению с группами 1 ($p_{1-4}=0,002$) и 3 ($p_{3-4}=0,007$), а также имелась отчетливая тенденция к большему числу ЖЭС по сравнению с группой 2 ($p_{2-4}=0,011$). По числу ЖЭС группы 1, 2, 3 были между собой сопоставимы. В объединенной группе_{1,2,3} по сравнению с группой 4 отмечена статистически значимо меньшая частота ($p=0,022$) и количество ($p=0,001$) ЖЭС (табл. 5).

Table 6. Heart rate variability in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion

Таблица 6. Показатели вариабельности сердечного ритма в группах через 1 год после ИМпST и фармако-инвазивной реперфузии

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=202)	p**
Циркадный индекс	1,17±0,07	1,21±0,05	1,19±0,10	1,13±0,06	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}=0,263$ $p_{1-4}=0,008$ $p_{2-3}=0,333$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,006$	1,19±0,09	0,001
SDNN	127,2±32,3	129,8±32,9	139,9±31,0	111,7±25,0	$p_{1-2}=0,719$ $p_{1-3}=0,027$ $p_{1-4}=0,008$ $p_{2-3}=0,126$ $p_{2-4}=0,007$ $p_{3-4}=0,000$	133,9±32,0	0,001
SDNNi	44,0±18,0	50,2±14,9	44,3±13,8	38,1±14,8	0,083	45,2±15,6	0,039
rMSSD	34,1±15,4	33,2±12,0	37,1±11,4	29,8±12,4	$p_{1-2}=0,881$ $p_{1-3}=0,034$ $p_{1-4}=0,308$ $p_{2-3}=0,130$ $p_{2-4}=0,225$ $p_{3-4}=0,008$	35,4±13,0	0,041
pNN50	11,2±6,6	10,7±5,8	11,8±5,6	7,1±5,5	$p_{1-2}=0,914$ $p_{1-3}=0,332$ $p_{1-4}=0,004$ $p_{2-3}=0,401$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{3-4}=0,000$	11,4±6,0	0,001

Данные представлены в виде M±SD

*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; **статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами

SDNN – стандартное отклонение средней продолжительности всех интервалов N-N, SDNNi – среднее значение стандартных отклонений интервалов N-N, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение 24 ч, rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними интервалами N-N, pNN50 – количество пар соседних N-N интервалов, различающихся более чем на 50 мс, в течение 24 ч, деленное на общее число интервалов N-N

Table 7. Endpoints in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion
Таблица 7. Конечные точки в группах через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии

Показатель	1 группа (n=73)	2 группа (n=40)	3 группа (n=95)	4 группа (n=32)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=208)	p**
Смерть, n (%)	1 (1,4)	2 (5,0)	3 (3,2)	2 (6,3)	0,558	6 (2,9)	0,290
Смерть после выписки из стационара, n (%)	1/73 (1,4)	0	1/93 (1,1)	2/32 (6,3)	0,179	2/204 (1,0)	0,090
Рецидив/повторный ИМ, n (%)	1 (1,4)	0	2 (2,1)	0	0,686	3 (1,4)	1,0
Рецидив/повторный ИМ после выписки из стационара, n (%)	1 (1,4)	0	2 (2,1)	0	0,686	3 (1,4)	1,0
Любой инсульт, n (%)	0	0	0	0	-	0	-
Повторная реваскуляризация целевого сосуда, n (%)	2 (2,7)	0	0	1 (3,1)	0,269	2 (1,0)	0,350
Частота больших неблагоприятных кардиальных событий, n (%)	4 (5,5)	2 (5,0)	5 (5,3)	3 (9,4)	0,836	11 (5,3)	0,409
Тромбоз стента, n (%)	0	0	0	0	-	0	-
Рестеноз внутри стента более 50%, n (%)	2 (2,7)	0	1 (1,1)	1 (3,1)	0,610	3 (1,4)	-
Любое повторное ЧКВ, n (%)	10 (13,7)	4 (10,0)	6 (6,3)	4 (12,5)	0,429	20 (9,6)	0,751

*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; **статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами
ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Между всеми группами отсутствовала статистически значимая разница по грациям ЖЭС ($p=0,272$). ЖЭС I-III класса по Lowen составили 89,2% всех ЖЭС в 1-й группе, 95,5% во 2-й, 92,3% в 3-й и 78,3% в 4-й группе, при этом ЖЭС высоких граций (IV-V класса по Lowen) численно меньше регистрировались в группах 1-3 по сравнению с группой 4 ($p=0,078$).

Анализ показателей ВРС необходим для выявления предикторов угрожающих желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, поскольку позволяет оценить гуморально-метаболическое и двойное вегетативное регулирующее влияние на сердечный ритм, соотношение симпатических и парасимпатических влияний на функцию синусового узла. Показатели ВРС у больных через 1 год после проведения референсного события представлены в табл. 6.

Через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии среднее значение циркадного индекса (ЦИ) у пациентов в каждой из четырех групп составляло менее 1,24, что указывает на ригидность циркадного профиля ЧСС. Обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимо самые низкие показатели ЦИ регистрировались у больных в группе 4, и составляли в среднем 1,13 ($p_{1-4}=0,008$; $p_{2-4}=0,000$; $p_{3-4}=0,006$). ЦИ в группах 1, 2 и 3 через 1 год после референсного события был сопоставим со средними значениями в диапазоне 1,17-1,21 ($p_{1-3}=0,263$; $p_{1-2}=0,013$; $p_{2-3}=0,333$). Снижение ЦИ указывает на вегетативную «денервацию» сердца и сопряжено с плохим прогнозом, а также с высоким риском внезапной смерти.

Анализ ВРС показал также, что в группах 1, 2 и 3 значения показателей SDNN и pNN50 были сопоста-

вимы между собой, но статистически значимо выше, чем в группе 4. Однако по показателю SDNNi все четыре группы пациентов не отличались ($p=0,083$), а значение показателя rMSSD было статистически значимо больше в группе 3 по сравнению с группой 1 ($p_{3-4}=0,008$) без существенных различий между другими группами.

В целом объединенная группа_{1,2,3} характеризовалась статистически значимо более благоприятными показателями ВРС через 1 год после референсного события, что свидетельствует о лучшей сбалансированности вегетативной организации суточного ритма сердца и меньшем риске развития злокачественных аритмий (табл. 6). Необходимо отметить, что средние значения SDNN, SDNNi, rMSSD и pNN50 во всех группах через 1 год после референсного события соответствовали возрастной норме.

Клинические исходы у пациентов в течение года после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии в изучаемых группах отражены в табл. 7. В течение 1 года общая смертность в 1-й группе составила 1,4%, во 2-й группе – 5,0%, в 3-й группе – 3,2%, в 4-й группе – 6,3%, и статистически значимо не отличалась между группами ($p=0,558$). У 1,4% и 2,1% пациентов в группах 1 и 3, соответственно, был зафиксирован повторный ИМ. Во всех случаях он относился к инфаркту миокарда 5 типа, и был обусловлен проведением коронарного шунтирования у больных. Рецидивы/повторные инфаркты миокарда в группах 2 и 4 за период наблюдения зарегистрированы не были.

Частота повторной реваскуляризации целевого сосуда в течение 1 года в нашем исследовании составила 2,7% в 1-й группе, 3,1% – в 4-й группе и 0% – в группах 2 и 3 ($p=0,269$). Во всех случаях причиной

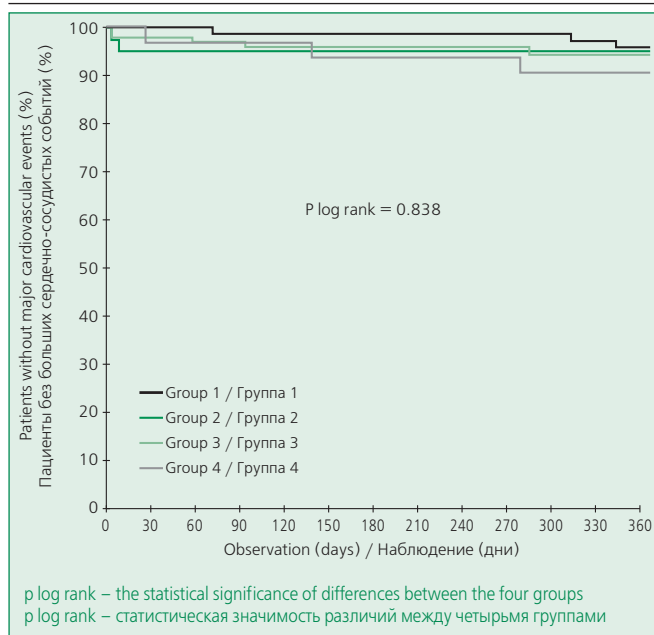


Figure 1. Kaplan-Meier curve of the proportion of patients without major cardiovascular events in groups within 1 year of follow-up after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера доли пациентов без больших сердечно-сосудистых событий в группах в течение 1 года наблюдения после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии

повторной реваскуляризации целевого сосуда являлся гемодинамически значимый рестеноз в ранее имплантированном стенте, сопровождавшийся клиникой стенокардии. У всех пациентов повторная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии проводилась с помощью ЧКВ. В 1 (1,1%) случае рестеноза в группе 3 провести ЧКВ технически не удалось ввиду полной облитерации стента, и пациент лечился консервативно.

Таким образом, в течение 1 года наблюдения частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих смерть, рецидив/повторный инфаркт миокарда, любой инсульт и повторную реваскуляризацию целевой артерии, составила 5,5% в 1-й группе, 5,0% – во 2-й группе, 5,3% – в 3-й группе, 9,4% – в 4-й группе, и была сопоставима между всеми четырьмя группами ($p=0,836$) (рис. 1).

Важно отметить, что за период наблюдения не было выявлено статистически значимых отличий по частоте больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в изучаемых группах, но отмечалась тенденция к меньшему количеству больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в объединенной группе_{1,2,3} по сравнению с 4-й группой (5,3% против

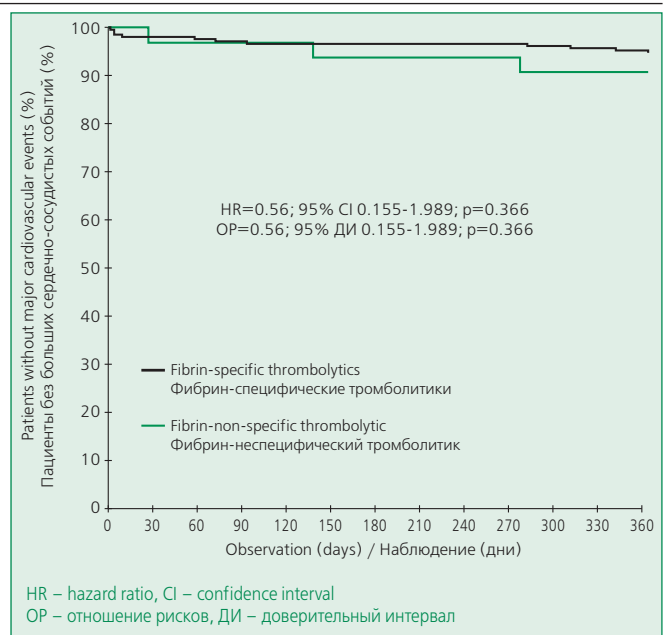


Figure 2. Kaplan-Meier curve of the proportion of patients without major cardiovascular events within 1 year of follow-up after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion depending on the fibrin specificity of the thrombolytic drug

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера доли пациентов без больших сердечно-сосудистых событий в течение 1 года наблюдения после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии в зависимости от фибрин-специфичности тромболитического препарата

9,4%; относительный риск 0,56; 95% доверительный интервал 0,155-1,989; $p=0,366$) (рис. 2). Обращает на себя внимание отчетливая тенденция к меньшему числу летальных исходов среди пациентов после выписке из стационара при применении фибрин-специфичных препаратов ($p=0,090$).

Обсуждение

В нашем исследовании было продемонстрировано, что пациенты, перенесшие год назад ИМпСТ и фармако-инвазивную реваскуляризацию с применением фибрин-селективных тромболитических препаратов (алтеплаза, тенектеплаза, фортеплаза) по сравнению с теми, у кого применялась фибрин-неспецифичная стрептокиназа, имели статистически значимо более высокую ФВ ЛЖ, меньшие значения индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, КДО, КСО, КСР, размеры левого предсердия с отчетливой тенденцией к меньшему КДР по результатам ЭхоКГ. Кроме того, у них выявлена значимо меньшая частота суправентрикулярной тахикардии с тенденцией к более редким случаям развития фибрилляции предсердий, а также меньшей частотой и количеством ЖЭС на фоне более

благоприятного распределения по грациям ЖЭС и более благоприятными показателями ВРС по результатам СМЭКГ. Данный факт можно объяснить более высокой частотой реканализации инфаркт-зависимой артерии и восстановления перфузии миокарда, зарегистрированных у исследуемой когорты пациентов в ходе интервенционного вмешательства в остром периоде ИМпСТ [8]. Полученные результаты указывают на большую эффективность современных тромболитических препаратов, обладающих фибрин-специфичностью, и согласуются с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов о предпочтительном использовании фибрин-специфичных препаратов при проведении тромболитической терапии у пациентов с ОИМпСТ [1].

Важно подчеркнуть, что, несмотря на зафиксированные в исследовании статистически значимые различия и тенденции между препаратами и группами препаратов по ряду суррогатных конечных точек, по жестким клиническим конечным точкам (смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевой артерии) все группы тромболитических препаратов были сопоставимы. Не исключено, что оценка результатов исследования в более отдаленные сроки позволит более четко прояснить эти зависимости. На это, например, может указывать отчетливая тенденция к меньшей частоте летальных исходов в течение 1 года после выписки из стационара при использовании в ходе фармако-инвазивной реперфузии фибрин-специфичных тромболитических препаратов ($p=0,090$).

В целом регистрируемая в нашем исследовании годовая летальность была численно ниже таковой, наблюдаемой в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Так, однолетняя смертность от любой причины составила для тенектеплазы 5,0% против 6,5% и 6,7% в исследованиях ФРИДОМ1 и STREAM, соответственно, для фортеплазы – 3,2% против 5,9% в исследовании ФРИДОМ1 [6, 7]. Полученные отличия можно объяснить включением в указанные исследования пациентов с большими сроками ишемии миокарда (до 12 ч), при этом среднее время «боль-игла» составило в нашей работе 160 мин по сравнению с 203,7 и 205,8 мин в исследовании ФРИДОМ1 и 100 мин в исследовании STREAM, что было обусловлено догоспитальным проведением ТЛТ [6, 7]. Кроме того, в указанных исследованиях пациенты были старше (возраст $60,01 \pm 11,25$ (ФРИДОМ1), $59,7 \pm 12,4$ (STREAM) лет в группе тенектеплазы и $58,99 \pm 9,96$ (ФРИДОМ1) лет в группе фортеплазы по сравнению с $55,4 \pm 8,4$ и $56,5 \pm 8,7$ годами для соответствующих препаратов в нашем исследовании). При этом не исключено, что данное различие может быть статистически значимым [6, 7].

ХСН представляет собой основное осложнение практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому наличие и степень выраженности ХСН в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда является важным критерием эффективности проведенной реперфузионной терапии. В нашем исследовании ХСН оценивалось в сравнительном аспекте между препаратами и группами препаратов с помощью ШОКС и ТШХ, а полученные результаты также демонстрировали преимущества фармако-инвазивной реперфузии с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов. Важно отметить, что только у 15 больных в каждой из четырех групп проводился анализ уровня NT-proBNP. При использовании критериев Европейского общества кардиологов (2016) частота ХСН у данных пациентов составляла 73,3% в 1-й и 3-й группах, 60% – во 2-й, 93,3% – в 4-й, чаще наблюдалась при использовании стрептокиназы ($p=0,209$), и в подавляющем большинстве была представлена ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. При этом обращает на себя внимание отчетливая тенденция к большему числу пациентов с нормальным уровнем NT-proBNP при использовании фибрин-специфичных тромболитиков по сравнению с группой фибрин-неспецифичной стрептокиназы ($p=0,058$).

При сравнительной оценке группы фибрин-селективных тромболитических препаратов статистически значимых отличий по лабораторно-инструментальным показателям между группами, где год назад применялись алтеплаза, тенектеплаза и фортеплаза, выявлено не было. Исключение составляет статистически значимо большее число СВЭС при использовании фортеплазы по сравнению с алтеплазой ($p_{1-3}=0,001$). Отсутствие существенных отличий между алтеплазой, тенектеплазой и фортеплазой позволяет делать выбор в пользу того или иного препарата, основываясь на удобстве его применения (однократное и болюсное введение, отсутствие корректировки дозы по весу), а также курсовой стоимости лечения, что особенно актуально для догоспитального этапа.

Заключение

Пациенты, перенесшие год назад ИМпСТ и фармако-инвазивную реперфузию с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов (алтеплаза, тенектеплаза, фортеплаза) по сравнению с использованием фибрин-неспецифичной стрептокиназы имели более благоприятные клинические и лабораторно-инструментальные показатели без существенных различий между тремя исследуемыми фибрин-специфичными препаратами. Однако по жестким клиническим конечным точкам, таким как смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, по-

вторная реваскуляризация целевой артерии все группы тромболитических препаратов были сопоставимы. Статистически значимых различий между исследуемыми фибрин-специфичными препаратами выявлено не было. Это позволяет делать выбор в пользу того или иного тромболитического препарата, основываясь на удобстве его применения с учетом фармакоэкономической целесообразности.

Ограничения исследования. При интерпретации результатов нашей работы необходимо учитывать, что данные, представленные в данной статье, не позволяют оценить динамику состояния пациентов за указанный срок наблюдения, а лишь позволяют сравнить их ха-

рактеристики на данный момент (через год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии). Также в работе не учитывается фармакотерапия и другие немедикаментозные методы лечения, которые пациенты получали на протяжении года после референсного события, что могло оказать не меньшее влияние на текущее состояние пациентов, чем сама реваскуляризация.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана ООО «СупраГен», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

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

References / Литература

1. 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; 39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. McNamara R.L., Herrin J., Bradley E.H., et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:45-51. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.071.
3. Nallamothu B.K., Bates E.R., Herrin J., et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI)-3/4 analysis. *Circulation.* 2005;111:761-7. doi:10.1161/01.CIR.0000155258.44268.F8.
4. Yavelov I.S. Reperfusion treatment of acute coronary syndrome with persistent ST segment elevations on an ECG: what has changed since the STREAM study. *Difficult Patient.* 2013;11(7):40-4 (In Russ.) [Явелов И.С. Реперфузионное лечение острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: что изменилось после исследования STREAM. *Трудный Пациент.* 2013;11(7):40-4].
5. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. The role of pharmaco-invasive management of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation in Russia. *Kardiologiia.* 2014;54(9):79-85 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Роль фармако-инвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология.* 2014;54 (9):79-85].
6. Sinnaeve P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H., et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Randomized to a Pharmacoinvasive Strategy or Primary Percutaneous Coronary Intervention. Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1 Year Mortality FollowUp. *Circulation.* 2014;130:1139-45.
7. Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., et al. Fortelis® compared with Metalysis® for myocardial infarction with ST elevation: one-year results and clinical outcomes of a multicenter, randomized study FRIDOM1. *Russian Cardiology Journal.* 2018;23(11):110-6 (In Russ.) [Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. с соавт. Фортелис® в сравнении с Метализ® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;23(11):110-6].
8. Khripun A.V., Kastanayan A.A., Malevannyi M.V., Kulikovskikh Y.V. Immediate results of pharmacoinvasive reperfusion strategy in acute myocardial infarction with ST elevation depending on the choice of thrombolytic drug. *Emergency Cardiology.* 2018;3:12-22 (In Russ.) [Хрипун А. В., Кастанаян А. А., Малеванный М. В., Куликовских Я. В. Ближайшие результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. *Неотложная Кардиология.* 2018;3:12-22]. doi:10.25679/EMERG CARDIOLOGY.2019.94..3..002.

About the Authors:

Alexey V. Khripun – MD, PhD, Director, Regional Vascular Center, Rostov Regional Clinical Hospital

Alexander A. Kastanayan – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine №2, Rostov-on-Don State Medical University

Mikhail V. Malevannyi – MD, PhD, Head of Interventional Cardiology and Radiology Department №2, Regional Vascular Center, Rostov Regional Clinical Hospital

Yaroslav V. Kulikovskikh – MD, Endovascular Surgeon, Interventional Cardiology and Radiology Department №2, Regional Vascular Center, Rostov Regional Clinical Hospital

Сведения об авторах:

Хрипун Алексей Валерьевич – к.м.н., директор Областного сосудистого центра, Ростовская областная клиническая больница

Кастанаян Александр Алексаносович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет

Малеванный Михаил Владимирович – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2, Областной сосудистый центр, Ростовская областная клиническая больница

Куликовских Ярослав Владимирович – рентгенэндоваскулярный хирург, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2, Областной сосудистый центр, Ростовская областная клиническая больница

Фармакоэпидемиологическое исследование эффективности фиксированных комбинированных препаратов при лечении пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторной практике

Елена Валерьевна Якужная^{1,2*}, Елена Владимировна Соляник¹,
Виктория Витальевна Хитрина¹, Юлия Владимировна Кузнецова²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет
Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2

² Дальневосточный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России
Россия, 690002, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 161

Цель. Изучить фармакоэпидемиологические особенности назначения фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных лекарственных средств и их эффективность у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в реальной амбулаторной практике г. Владивостока.

Материал и методы. В исследование включено 268 пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ, наблюдавшихся в поликлиниках г. Владивостока с октября по декабрь 2017 г. Все пациенты не имели целевого уровня артериального давления (АД). Выполнен анализ назначения ФК антигипертензивных средств врачами поликлиник г. Владивостока. Назначались двухкомпонентные (периндоприл + амлодипин) или трехкомпонентные ФК (периндоприл + амлодипин + индапамид). ФК назначались врачами поликлиник в соответствии с инструкцией к препарату и его фармакологическими характеристиками. Исследование было неинтервенционным, и включало 3 визита для исходного обследования, назначения и коррекции терапии с учетом ее эффективности. Всем пациентам проводилась оценка расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula), самооценка самочувствия пациентов по 10-бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и динамики АД.

Результаты. При анализе показателей АД в 1-й мес терапии только 23,4% пациентов достигли целевого уровня АД, а к завершению 3-го мес – 84,5% включенных в исследование. За весь период исследования 30 (11,2%) больных были переведены с двухкомпонентной на трехкомпонентную терапию. У 68,6% пациентов исходно в связи с достижением целевого АД назначенная ФК не была изменена. Статистически значимо снизилось количество пациентов с умеренно и существенно сниженной СКФ. Исходно пациенты, включенные в исследование, оценивали самочувствие по адаптированной ВАШ в среднем на $5,6 \pm 1,4$ балла, а через 3 мес терапии этот показатель возрос до $7,9 \pm 1,7$ баллов.

Заключение. Использование ФК антигипертензивных средств, содержащих ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл), антагонист кальция (амлодипин) и тиазидоподобный диуретик (индапамид) обеспечило достижение целевого уровня АД через 3 мес терапии у 84,5% пациентов, включенных в исследование. Кроме того, при применении двойных и тройных ФК наблюдается нефропротективный эффект, выраженный в увеличении количества больных (на 19,3%), имеющих уровень СКФ > 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и положительное влияние на самочувствие пациента.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация, целевой уровень артериального давления, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Якужная Е.В., Соляник Е.В., Хитрина В.В., Кузнецова Ю.В. Фармакоэпидемиологическое исследование эффективности фиксированных комбинированных препаратов при лечении пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторной практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):191-197. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-191-197

Pharmacoepidemiological Research of the Efficacy of Fixed Dose Combinations in the Treatment of Patients with Arterial Hypertension in Ambulatory Practice

Elena V. Yakukhnaya^{1,2*}, Elena V. Solyanik¹, Viktoria V. Khitrina¹, Yulia V. Kuznetsova²

¹ Pacific State Medical University. Prospect Ostryakova 2, Vladivostok, 690002 Russia

² Far Eastern District Medical Center, Federal Medical-Biological Agency of Russia. Prospect Stoletiya Vladivostoka 161, Vladivostok, 690002, Russia

Aim. To study the pharmacoepidemiological features of the prescription of antihypertensive fixed dose combinations and their efficacy in hypertensive patients in the real outpatient practice in Vladivostok city.

Material and methods. Hypertensive patients aged 18 years and older ($n=268$) observed in Vladivostok polyclinics from October to December 2017 were included into the study. All patients did not have target blood pressure (BP) levels. The analysis of the medical prescriptions of antihypertensive fixed dose combinations in Vladivostok polyclinics was performed. Two-component (perindopril + amlodipine) or three-component (perindopril + amlodipine + indapamide) fixed dose combinations were prescribed by physician in accordance with instructions for medical use and their pharmacological characteristics. The study was non-interventional and included 3 visits for the initial examination, prescription and correction of therapy, considering its efficacy. All patients were determined for glomerular filtration rate using CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula), changes in BP. Patients performed self-esteem on a 10-point visual analogue scale (VAS).

Results. Only 23.4% of patients reached target BP levels in the first month of observation, and 84.5% of patients after 3 months of observation. 30 (11.2%) patients had replacement with double antihypertensive fixed dose to triple combination combinations during the study. 68.6% of patients did not have a replacement for the initial prescribed antihypertensive fixed dose combinations due to the achievement of target BP. The number of patients with moderately and markedly reduced glomerular filtration rate was reduced significantly. Initially, the patients included into the study assessed health (according to adapted VAS) for 5.6 ± 1.4 points, and after 3 months of follow-up – for 7.9 ± 1.7 points.

Conclusion. The use of antihypertensive fixed dose combinations containing ACE inhibitor (perindopril), calcium channel blocker (amlodipine) and thiazide-like diuretic (indapamide) resulted in achievement of target BP levels in 84.5% of patients after 3 months of follow-up. Also, the use of double and triple fixed dose combinations had a nephroprotective effect, manifested in an increase in the number of patients (+19.3%) with a glomerular filtration rate more than $60 \text{ ml/min/}1.73 \text{ m}^2$ and a positive effect on the patient's well-being.

Keywords: antihypertensive therapy, fixed combination, target blood pressure, chronic kidney disease.

For citation: Yakukhnaya E.V., Solyanik E.V., Khitrina V.V., Kuznetsova Y.V. Pharmacoepidemiological Research of the Efficacy of Fixed Dose Combinations in the Treatment of Patients with Arterial Hypertension in Ambulatory Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):191-197. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-191-197

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yelenay777@gmail.com

Received / Поступила: 08.02.2019

Accepted / Принята в печать: 05.03.2019

В большинстве стран современного мира сердечно-сосудистые заболевания остаются проблемой номер один. Среди них артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущие позиции [1-3]. По данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации по сравнению с данными мониторинга, проводимого в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», выросла с 39,7% до 43,4%, особенно интенсивный рост до 45,4% отмечен в мужской популяции [4]. По оценкам экспертов к 2025 г. число людей с АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд человек [1,5].

Несмотря на большое количество антигипертензивных препаратов (АГП) с высокой эффективностью и безопасностью применения и с наличием дополнительных органопротективных эффектов, недостаточный контроль уровня артериального давления (АД) у пациентов актуален до настоящего момента. Более 45% пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию в США, не достигают уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. [6]. В России число лиц, эффективно контролирующих АД на фоне медикаментозной терапии, составляет от 26,1% до 37,6% [8]. Между тем, этот показатель является одним из важнейших в оценке эффективности лечения и, в конечном счете, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. В настоящее время при АГ 1-2 степени рекомендовано применение двух АГП, при этом желательное использование фиксированных комбинаций (ФК) лекарственных средств. По мнению экспертов, такие комбинации улучшают приверженность к лечению и повышают эффективность антигипертензивной терапии [9].

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в России показали, что признаки хронической болезни почек наблюдаются у 36% лиц старше 60 лет, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний частота ее возрастает до 49,4% [10,11].

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Было показано,

что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохраненной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации [12,13]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых сердечно-сосудистых событий составила 4,8% у больных со 2 стадией хронической болезни почек, и возрастала почти вдвое при 3-4 стадиях [14].

Для повышения эффективности и качества медикаментозной терапии АГ в условиях сохраняющегося приоритета в структуре смертности от ее осложнений особую актуальность приобретают фармакоэпидемиологические исследования.

Оценка использования комбинированных АГП в свободной и фиксированной форме у пациентов высокого риска с имеющимся поражением почек на фоне длительной АГ в реальной клинической практике может являться основой для определения особенностей проводимой терапии у разных категорий больных, и позволит повысить ее эффективность.

Цель исследования: изучить фармакоэпидемиологические особенности назначения ФК антигипертензивных лекарственных средств и их эффективность у пациентов с АГ в реальной амбулаторной практике г. Владивостока.

Материал и методы

В нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 268 пациентов с АГ в возрасте 18 лет и старше, обратившихся к участковым терапевтам поликлиник г. Владивостока с сентября по декабрь 2017 г. Все включенные в исследование пациенты по данным медицинской документации не имели целевого уровня АД. Исследование было неинтервенционным, АГП назначались врачом в соответствии с инструкцией к препарату и необходимостью применения у данного больного с учетом его фармакологических характеристик. При 1-м визите пациента к участковому терапевту проводился сбор анамнеза, сбор данных о получаемой в течение по-

следнего мес антигипертензивной терапии, физикальное и лабораторное обследование. Далее назначалась двухкомпонентная ФК (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ] периндоприл+антагонист кальция [АК] амлодипин) или трехкомпонентная ФК (периндоприл+амлодипин+тиазидоподобный диуретик индапамид). В случае, если пациент не достигал целевого уровня АД, ко 2-му и 3-му визитам (через 1 и 2 мес приема препаратов, соответственно), врач либо увеличивал дозировку двойной ФК, либо использовал тройную ФК. Нами выполнен анализ назначения различных ФК врачами поликлиник в ходе 3 визитов. Целевой уровень АД определялся согласно Рекомендациям ESH/ESC по лечению АГ (2013), а также Российским клиническим рекомендациям (2016). Период наблюдения составил 3 мес.

Для оценки выраженности симптомов, связанных с повышением АД и их влиянием на самочувствие пациента, была использована визуально-аналоговая шкала (ВАШ) которая представляла собой прямую линию, градуированную от 1 до 10, в баллах, где 1 балл – самое плохое самочувствие, а 10 баллов – самое хорошее самочувствие пациента.

Для определения степени выраженности почечной дисфункции использовалась формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula).

Критерии включения в исследование: АГ любой степени тяжести, в том числе, и изолированная систолическая АГ; антигипертензивная терапия с недостаточным эффектом ($\text{АД} > 140/90$ мм рт. ст.); возраст 18 лет и старше.

Критерии исключения: нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до 1-го визита; расчетная СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; повышение активности печеночных ферментов свыше 3 норм; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (гипертиреоз, либо некомпенсированный гипотиреоз).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20.0 с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики. Для оценки различий между переменными использовали ранговый Т-критерий Уилкоксона, хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Рассчитывали частоту (для качественных переменных), средние величины (М) и их стандартные отклонения (σ) (представлены как $M \pm \sigma$) – для количественных переменных. Уровень значимости всех используемых статистических критериев 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди 268 пациентов, включенных в исследование, было 116 мужчин (43,3%) и 152 женщин (56,7%). Средний возраст пациентов с АГ составил $63,8 \pm 10,8$ лет. Средний вес пациентов, включенных в исследование, составил $83,0 \pm 13,7$ кг (минимальный – 40 кг, максимальный – 131 кг). Средний индекс массы тела пациентов составил $29,3 \pm 4,8$ кг/м², что говорит о высоком распространении избыточной массы тела у исследуемых: лишь 13,4% исследуемых имели нормальную массу тела, ожирение 1 ст. наблюдалось у 30,5% пациентов, ожирение 2 и 3 ст. зарегистрировано у 8,2% и 4,2% пациентов, соответственно. Из всех пациентов, включенных в исследование 209 (77,9%) не курили, 59 (22%) курили.

Диагноз ишемической болезни сердца был установлен у 127 (47,4%) пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 63 (23,5%), хроническая обструктивная болезнь легких наблюдалась у 30 (11,2%) пациентов. Полученные данные совпадают с результатами популяционных исследований, проведенных в России [4,15,16]. В исследовании ЛИДЕР сочетание АГ и ИБС составило 39,67%, что существенно ниже данных, полученных в собственном исследовании [9]. Сопутствующий сахарный диабет встречается с практически одинаковой частотой, показатель достоверно выше в цитируемом исследовании, и составляет 24,9%.

На момент включения в исследование оценивалась анамнестическая степень повышения АД у пациентов при отсутствии антигипертензивной терапии. У большинства пациентов была 2 степень повышения АД (64,4%), затем – 3 степень (19,4%), реже всего выявлялась 1 степень (17,2%).

Из 268 пациентов, включенных в исследование, 19 (7,2%) человек ранее вообще не получали АГП. У остальных наиболее часто применялись иАПФ (56,7%) и бета-адреноблокаторы (41%), далее следовали АК и диуретики (34,7%), а также блокаторы рецепторов к ангиотензину (25%). Выявленные в ходе исследования фармакоэпидемиологические особенности медикаментозных программ коррекции повышенного АД подтвердили лидирующие позиции иАПФ как наиболее часто назначаемых АГП, в том числе, и в составе комбинированной терапии [8]. Это соответствует опубликованному ранее данным по фармакоэпидемиологическим особенностям антигипертензивной терапии. По результатам исследования ПИФАГОР IV применение иАПФ в составе терапии зарегистрировано в 93,8%, что несколько ниже по сравнению с данными исследования ПИФАГОР III (2008), где этот показатель составлял 95,8% [16].

Комбинированную терапию получали 74 (30,3%) пациента, она была представлена только свободными

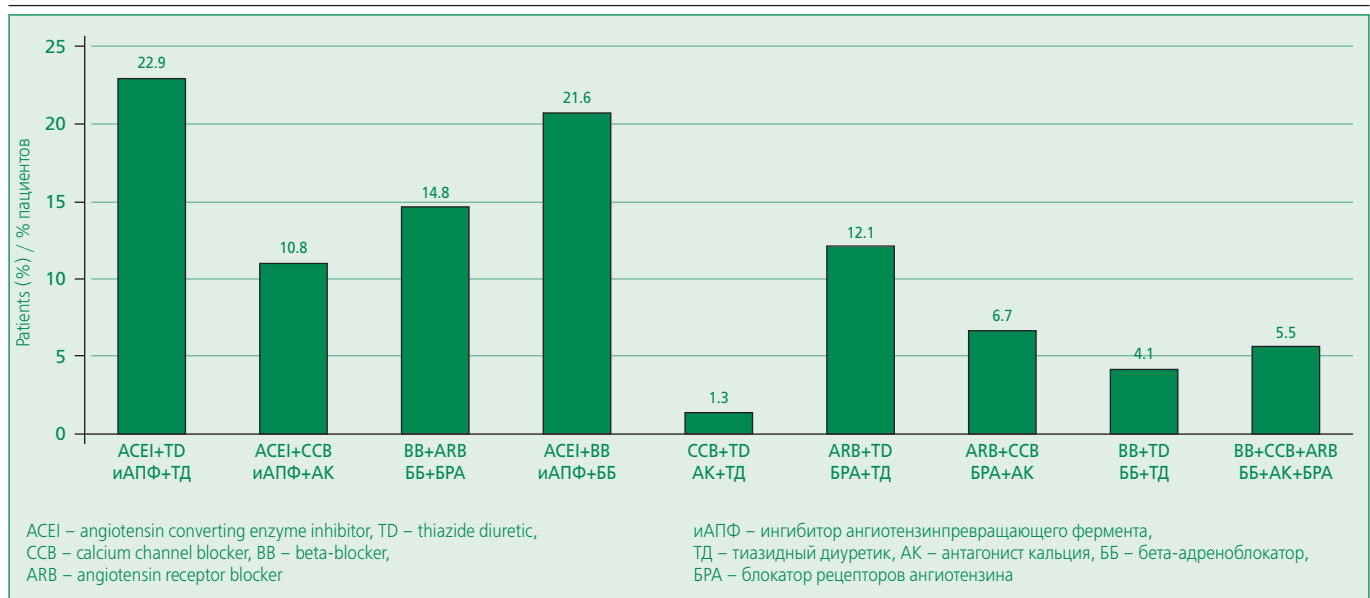


Figure 1. Frequency of prescription of free combinations of antihypertensive drugs (n=74)

Рисунок 1. Частота назначения различных АГП в свободных комбинациях (n=74)

комбинациями АГП. При назначении свободных комбинаций чаще всего отдавали предпочтение сочетанию иАПФ и тиазидного диуретика, что сопоставимо с результатами исследования ПИФАГОР IV [16]. Сравнение данных собственного исследования не продемонстрировало значительных различий в приверженности региональных и европейских врачей к назначению данного сочетания АГП, в частности, в двух амбулаторных регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ применение иАПФ как в свободных, так и в ФК составило 45,3% и 58,7%, соответственно [8]. Частота назначения различных сочетаний АГП в свободных нефиксированных комбинациях у пациентов на момент включения согласно первичной медицинской документации представлена на рис. 1.

Антигипертензивная эффективность оценивалась по динамике среднего систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), определяемых на визитах у врачей и при самоконтроле АД (СКАД). Среднее САД пациентов составило $167,5 \pm 12,5$ мм рт.ст., ДАД – $94,9 \pm 8,4$ мм рт.ст. При 1-м запланированном визите участникам исследования была назначена ФК АГП. Из ФК АГП применялись комбинации двух (периндоприл+амлодипин) или трех лекарственных препаратов (периндоприл+амлодипин+тиазидоподобный диуретик индапамид) в разных сочетаниях дозировок. Двухкомпонентная терапия была назначена 56,7% пациентам, у остальных (43,3%) участников применялось сочетание трех АГП в ФК. За весь период исследования 30 (11,2%) пациентов были переведены с двухкомпонентной на трехкомпонентную терапию. В соответствии с клиническими рекомендациями целевым являлся уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст., у пациентов с сахарным диабетом целевой уровень

ДАД < 85 мм рт.ст., а при хронической болезни почек с протеинурией – целевой уровень САД < 130 мм рт.ст. Обращает на себя внимание, что у большинства (68,6%) больных исходно назначенная комбинация АГП в связи с достижением целевого АД не была изменена вовсе, что подтверждает выраженный синергический эффект антигипертензивной ФК. В случае недостижения целевого АД пациентам в индивидуальном порядке проводилось титрование доз АГП на 2-м и 3-м визитах. Динамика в соотношении дозировок за время исследования приведена на рис. 2.

К окончанию срока, определенного для оценки антигипертензивной эффективности терапии, средние цифры САД снизились на $39,21 \pm 0,12$ мм рт.ст. (23,8%; $p < 0,001$), а ДАД – на $13,1 \pm 0,07$ мм рт.ст. (14,1%; $p < 0,001$).

При анализе показателей АД в 1-й мес терапии только 23,4% пациентов достигли целевого уровня АД, а к завершению 3-го мес – 84,5%. В целом по всей группе обследованных ФК в индивидуально подобранных дозах обладают высокой эффективностью. Полученные данные соответствуют динамике АД и достижению его целевого уровня в других исследованиях с использованием ФК антигипертензивных лекарственных средств, как при АГ, так и при наличии сопутствующих заболеваний. В исследовании ЛИДЕР продемонстрирована эффективность ФК у 79,17% больных, что несколько ниже показателя собственного исследования. В то же время наблюдательное исследование ГРАНАТ-1 показало более высокую эффективность ФК антигипертензивных лекарственных средств у пациентов, ранее получающих свободные комбинации АГП и совсем не принимавших данные препараты, среди которых целевых уровней АД до-

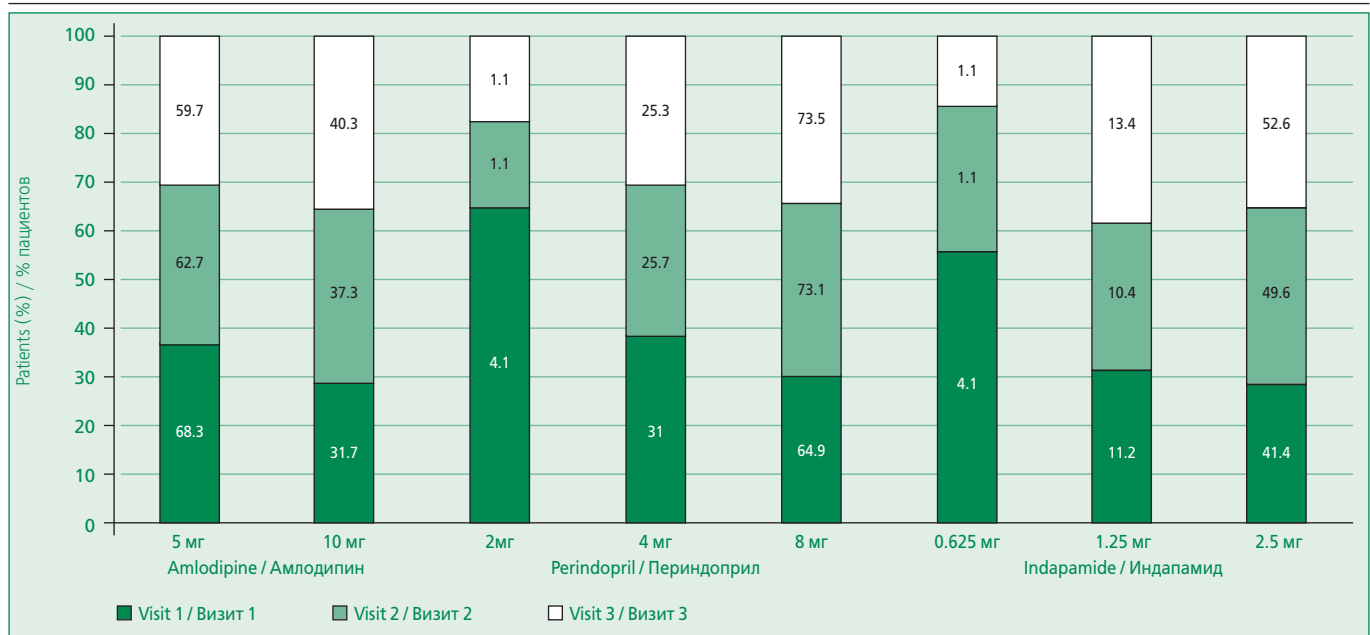


Figure 2. The frequency of doses of fixed dose combinations at study visits

Рисунок 2. Соотношение доз АГП на визитах исследования

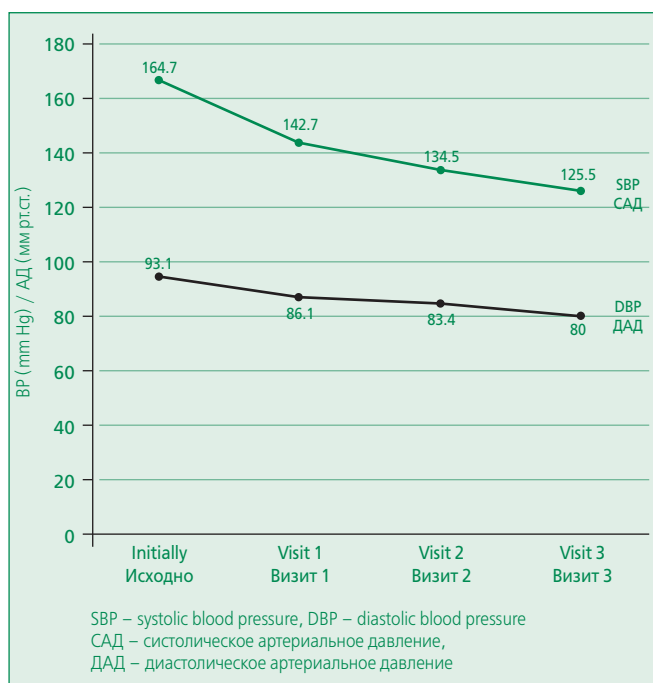


Figure 3. Changes in systolic and diastolic blood pressure during the study

Рисунок 3. Динамика САД и ДАД за время исследования

стигли 89,1% респондентов [9,17]. В то же время в наблюдательной программе ЭССЕ РФ [4] целевого уровня достигают лишь 47,4% пациентов.

Не исключено, что при включении пациентов в программу исследования значительно повышается их приверженность к терапии, что приводит к стабильному достижению целевого АД, в частности, наблюдательная программа ГРАНАТ-1 показала увеличение

приверженности при применении ФК почти на 50% к окончанию срока исследования [17].

Динамика показателей средних значений САД и ДАД за время исследования представлена на рис. 3.

Для оценки степени сопутствующего поражения почек проводился подсчет СКФ исходно и через 3 мес терапии. При расчете СКФ исходно у 31 (11,7%) пациента СКФ была высокой и оптимальной, у 102 (38,0%) анкетированных наблюдалось незначительное (стадия С2) снижение СКФ; снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м² было выявлено у 135 (50,3%) включенных в исследование; при этом преобладали больные с умеренно сниженной СКФ (стадия С3а; n=87 или 64,4% от числа всех пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73м²). В исследовании ХРОНОГРАФ [11] больные с умеренно и существенно сниженной СКФ составили 21,1% и 9,5%, соответственно. Таким образом, к популяционным особенностям АГ можно отнести более высокую распространенность хронической болезни почек поздних стадий, что обусловлено региональными климатическими и социально-демографическими факторами.

Динамика частоты уровней СКФ у пациентов за весь период наблюдения представлен в табл. 1.

Через 3 мес приема комбинированной антигипертензивной терапии в виде ФК наблюдалась положительная динамика частоты по всем уровням СКФ. Статистически значимо (23,7%; p<0,05) снизилось количество пациентов с умеренно и существенно сниженной СКФ, и составило 38,4% против 51,4% в начале исследования, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте как двойных, так и тройных ФК.

Table 1. Changes in the prevalence of various levels of GFR in patients during the study

Таблица 1. Динамика распространенности различных уровней СКФ у пациентов за время исследования

Категория СКФ		СКФ, мл/мин/1,73м ²	Исходно, n (%)	Через 3 мес, n (%)
C1	Высокая и оптимальная	≥90	31 (11,5)	39 (14,6)*
C2	Незначительно сниженная	60-89	102 (38,0)	126 (47,0)**
C3a	Умеренно сниженная	45-59	87 (32,4)	60 (22,3)*
C3b	Существенно сниженная	30-44	48 (17,9)	43 (16,4)*

*p<0,05, **p<0,001 по сравнению с исходным значением
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

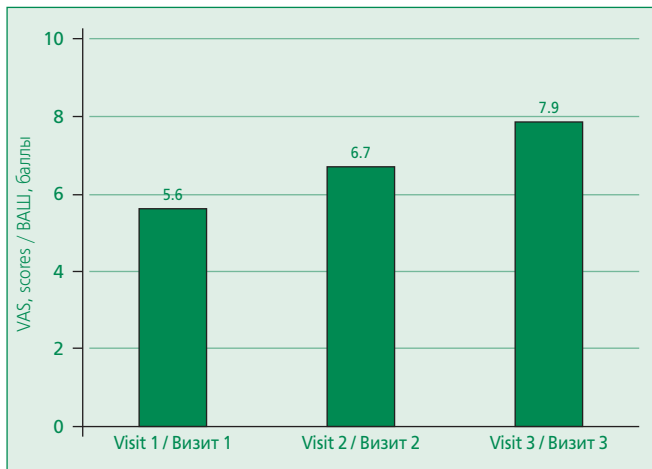


Figure 4. Changes in patient self-esteem (VAS, scores)

Рисунок 4. Динамика самооценки самочувствия пациентов (ВАШ, баллы)

Психологическая дезадаптация, обусловленная влиянием на самочувствие пациентов симптомов заболевания, связанных с повышением АД, в частности – кардиалгии, цефалгии, сердцебиения оценивалось при помощи интегрального показателя, определяемого по адаптированной ВАШ и выраженного в баллах от 1 до 10. Динамика оценки больными своего самочувствия по ВАШ представлена на рис. 4.

Таким образом, показатель качества жизни (самооценка самочувствия пациента), определенный по ВАШ при переводе пациентов со свободной комбинации АГП (n=74) на фиксированную, показал прирост на 23% (p<0,05). Это может быть обусловлено как достижением медикаментозной нормотензии, так

и повышением приверженности к терапии. В связи с этим применение ФК целесообразно с точки зрения снижения психологического дискомфорта, связанного как с симптомами заболевания, так и с уменьшением количества принимаемых лекарственных АГП.

Закключение

Использование ФК антигипертензивных лекарственных средств, содержащих иАПФ (периндоприл), АК (амлодипин) и тиазидоподобный диуретик (индапамид) обеспечивало стойкий антигипертензивный эффект и достижение целевого уровня АД у 84,5% пациентов, включенных в исследование через 3 мес терапии. Кроме того, при применении двойных и тройных ФК наблюдались нефропротективный эффект, выражавшийся в увеличении на 19,3% количества пациентов с СКФ>60 мл/мин/1,73м² и положительное влияние на самочувствие пациента, определенного по ВАШ.

Конфликт интересов. Исследование проведено по собственному протоколу, который, однако, в части антигипертензивного лечения использовал протокол многоцентрового наблюдательного исследования СИЛА, организованного компанией КРКА, что никоим образом не повлияло на полученные результаты и собственное мнение авторов.

Disclosures. The researchers had their own study protocol, however, there was a partial use of antihypertensive treatment data from the SILA multicenter observational study, which was organized by KRKA. This did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

References / Литература

- Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389:37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
- Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. based on research materials ESSE. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония 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.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Recommendations for the diagnosis and treatment of arterial hypertension in 2018 - a word for European experts. Sistemnyye Gipertenzii. 2018;15(3):6-10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2018 г.: слово за европейскими экспертами. Системные Гипертензии. 2018;15(3):6-10]. doi:10.26442/2075-082X_2018.3.6-10.

6. Lip G.Y., Coca A., Kahan T., Boriani G. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235-50. doi:10.1093/ehjcvp/pvx019.
7. Yoon S.S., Carroll M.D., Fryar C.D. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015;220:1-8.
8. Martsevich S.U., Lukina Yu.V., Zagrebelsky A.V. et al. Combined antihypertensive therapy in real clinical practice. Focus on fixed combination antihypertensive drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):323-29. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В. и др. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):323-29]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-323-329.
9. Nebieridze V.N., Safaryan A.S., Vygodin V.A. et al. Modern opportunities to achieve target blood pressure in patients with arterial hypertension in ambulatory practice: the results of the LEADER study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):12-20. (In Russ.) [Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А. и др. Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):12-20]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-12-20.
10. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St. Petersburg: Levsha; 2013 (In Russ.) [Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша; 2013].
11. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Borovkova N.Yu. et al. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: results of an epidemiological study CHRONOGRAPH. *Kardiologia*. 2017;57(10):39-44 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Боровкова Н.Ю. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. Кардиология. 2017;57(10):39-44]. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
12. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
13. Yakukhnaya E.V., Solyanik E.V., Borodina I.A. et al. The effect of renal dysfunction on the quality of life indicators associated with the sensation of pain and general discomfort in hypertension. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2018;99(4):556-61. (In Russ.) [Якухная Е.В., Соляник Е.В., Бородин И.А. и др. Влияние почечной дисфункции на показатели качества жизни, связанные с ощущением боли и общего дискомфорта при артериальной гипертензии. Казанский Медицинский Журнал. 2018;99(4):556-61].
14. Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H. N. et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(1):47-55. doi:10.1016/S0735-1097(02)02663-3.
15. Drapkina O.M. on behalf of the researchers SYNERGY. Combined therapy of high-risk patients in real clinical practice. Research results SYNERGY. Part 1. Antihypertensive branch. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):155-63. (In Russ.) [Драпкина О.М., от имени исследователей СИНЕРГИЯ. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):155-63]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-155-163.
16. Leonova M.L., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: analysis of adherence of doctors (according to the results of the PIFAGOR IV study). *Sistemnye Gipertenzii*. 2015;12(1):19-25. (In Russ.) [Леонова М.Л., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные Гипертензии. 2015;12(1):19-25].
17. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Study of adherence to therapy in patients with metabolic syndrome with the example of a new combination antihypertensive drug ramipril and amlodipine (based on the results of the observational study "GRANAT-1"). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):67-73. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П. и др. Изучение приверженности к терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла 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.

About the Authors:

Elena V. Yakukhnaya – MD, PhD, Associate Professor, Pacific State Medical University; Cardiologist, Far Eastern District Medical Center, Federal Medical-Biological Agency of Russia

Elena V. Solyanik – MD, PhD, Professor, Pacific State Medical University

Viktoria V. Khitrina – MD, PhD, Associate Professor, Pacific State Medical University

Yulia V. Kuznetsova – MD, Cardiologist, Far Eastern District Medical Center, Federal Medical-Biological Agency of Russia

Сведения об авторах:

Якухная Елена Валерьевна – к.м.н., доцент, ТГМУ; врач-кардиолог, ДВОМЦ ФМБА России

Соляник Елена Владимировна – д.м.н., профессор, ТГМУ

Хитрина Виктория Витальевна – к.м.н., доцент, ТГМУ

Кузнецова Юлия Владимировна – врач-кардиолог, ДВОМЦ ФМБА России

Индукцированная нагрузкой желудочковая тахикардия как предиктор развития ишемической болезни сердца

Анна Андреевна Татаринова^{1*}, Елена Александровна Рыньгач¹,
Татьяна Васильевна Трешкур¹, Дарья Викторовна Рыжкова¹,
Ольга Николаевна Жданова², Денис Вячеславович Свалов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

В статье приведено многолетнее клиническое наблюдение за пациентом с неустойчивой желудочковой тахикардией, индуцированной нагрузкой, но без ишемических изменений миокарда по результатам стресс-тестов, и отсутствием стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным ангиографии в дебюте заболевания. Однако воспроизводимость аритмии, положительная проба с нитроглицерином и бета-адреноблокатором свидетельствовали об ишемическом генезе аритмии, что косвенно подтвердилось результатами позитронной эмиссионной томографии на фоне нагрузочного теста и оценкой метаболизма жирных кислот в миокарде, а также положительным ответом на терапию метаболическим препаратом (лечение бета-адреноблокатором было невозможно из-за возникшей синоатриальной блокады). Через 7 лет при рецидиве аритмии на фоне клинической картины нестабильной ишемической болезни сердца (ИБС) при коронароангиографии выявлены гемодинамически значимые стенозы передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, а выполненная реваскуляризация миокарда показала хороший, длительный, в том числе, антиаритмический эффект. Таким образом, желудочковая тахикардия, индуцированная нагрузкой, у пациентов с факторами риска, даже не сопровождающаяся клиническими и электрокардиографическими признаками ишемии миокарда, может быть ранним дебютом ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочковая тахикардия, холтеровское мониторирование, сомнительная проба с физической нагрузкой, ишемические нарушения метаболизма.

Для цитирования: Татаринова А.А., Рыньгач Е.А., Трешкур Т.В., Рыжкова Д.В., Жданова О.Н., Свалов Д.В. Индуцированная нагрузкой желудочковая тахикардия как предиктор развития ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):198-203. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-198-203

Ventricular Tachycardia Induced by Exercise Test as a Predictor of Coronary Artery Disease Development

Anna A. Tatarinova^{1*}, Elena A. Ryngach¹, Tatyana V. Treshkur¹, Daria V. Ryzhkova¹, Olga N. Zhdanova², Denis V. Svalov²

¹ Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo ul. 6-8, St. Petersburg, 197022 Russia

A long-term clinical observation of the patient with ventricular tachycardia induced by exercise test but without myocardial ischemia and coronary artery atherosclerosis based on the results of angiography in the debut of the disease is described. However, arrhythmia reproducibility during stress tests, positive drug tests with nitroglycerin and beta-blocker, results of cardiac positron emission tomography with fatty acids revealed the ischemic genesis of arrhythmias, which was indirectly confirmed by a positive antiarrhythmic effect of the therapy with a metabolic drug (treatment with a beta-blocker was impossible because there was a sinus block).

Coronary angiography was performed again after 7 years during the recurrence of ventricular arrhythmia with unstable angina. Stenosis of the left anterior descending artery was revealed. The antiarrhythmic effect of myocardial revascularization was continuously positive. Therefore, ventricular tachycardia induced by exercise test in patients with risk factors even in the absence of clinical and electrocardiographic criteria for myocardial ischemia could be an early debut of coronary artery disease.

Keywords: coronary artery disease, ventricular tachycardia, Holter monitoring, indeterminate exercise test, metabolic disturbances during myocardial ischemia.

For citation: Tatarinova A.A., Ryngach E.A., Treshkur T.V., Ryzhkova D.V., Zhdanova O.N., Svalov D.V. Ventricular Tachycardia Induced by Exercise Test as a Predictor of Coronary Artery Disease Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):198-203. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-198-203

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): antsvet.18@mail.ru

Желудочковые нарушения ритма – один из самых сложных разделов аритмологии. Оценка прогностической значимости аритмии, а также соответствующая стратегия лечения часто требуют тщательного обследования пациента и длительного динамического

наблюдения за «поведением» аритмии. Однако до сих пор мало внимания уделяется оценке фона, на котором развивается желудочковая аритмия (ЖА), роли триггеров аритмии (физическая нагрузка [ФН], эпизоды транзиторной ишемии миокарда с ангинозными болями, эмоциональный стресс), а ведь именно они могут играть ведущую роль в электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) и индукции

Received / Поступила: 24.01.2019

Accepted / Принята в печать: 27.03.2019

ЖА [1,2]. При подозрении на нарушения ритма обследование всегда начинают с электрокардиограммы (ЭКГ) и холтеровского мониторирования (ХМ) [3,4]. Следующим этапом обследования пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) или подозрением на нее и ЖА проводится проба с ФН (класс рекомендаций IB). Рекомендованы как ЭКГ-нагрузочные тесты – велоэргометрия, тредмил-тест, так и визуализирующие стресс-методики – стресс-эхокардиография (ЭхоКГ), перфузионная сцинтиграфия миокарда, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) сердца. Сразу отметим, что визуализирующие методики, учитывая их более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с ЭКГ, несомненно, имеют преимущества в диагностике именно миокардиальной ишемии. Однако у пациентов с аритмией и ишемической болезнью сердца (ИБС) для ЭКГ проб с ФН есть важные дополнительные задачи – анализ «поведения» ЖА во время нагрузки и оценка временной связи ее с клиническими и/или ЭКГ признаками ишемии [1,3,4]. Интерпретация значимости ЖА у больного стабильной ИБС начинается с оценки результатов нагрузочных проб, так как возможны различные варианты «поведения» ЖА [5].

I. На фоне **положительной нагрузочной пробы** по клиническим и ЭКГ данным воспроизводимое появление и/или прогрессирование (увеличение количества желудочковых эктопических комплексов [ЖЭК] и/или комплексности ЖА) позволяет расценить ее как ишемическую, если она возникает одновременно с ангинозной болью и/или со значимой депрессией сегмента ST [1].

II. При **сомнительном результате нагрузочной пробы**, когда появление и/или прогрессирование ЖА является единственным критерием прекращения нагрузки в отсутствии клинических и/или ЭКГ признаков положительной пробы, самое главное – исключить ишемический генез такой ЖА, так как она может быть ранним и единственным проявлением ишемии миокарда [1,6]. Для трактовки такого сомнительного результата пробы с ФН в 2004 г. был запатентован «Способ дифференциальной диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС», основанный на эффекте сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина. В случае повышения толерантности к ФН и значимого уменьшения ЖЭК при повторной нагрузочной пробе, проведенной на фоне нитроглицерина, фармакологический тест признают положительным, а ЖА считают ишемической [1].

Из описанных выше вариантов поведения ЖА самым непростым для понимания генеза ЖА является сомнительная нагрузочная проба. Подобные ситуации встречаются нередко, одну из них представим в виде клинического наблюдения.

В 2004 г. к нам обратился пациент 56 лет с жалобами на эпизоды сердцебиения и одышки, непосредственно связанные с ФН. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 62/мин, слабо отрицательный Т в V₁-V₄; слабо положительный Т в V₅, V₆ – без динамики в сравнении с предыдущими ЭКГ (за 2 года). ЭхоКГ: начальные признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), ФВ ЛЖ=60% (по Симпсону). В анализах крови – признаки дислипидемии. По ХМ: дневные одиночные ЖЭК (с признаками парасистолии) 2-х типов с преобладанием одного – 16453/сут; парные моно- и полиморфные ЖЭК – 172/сут; эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) до 130/мин – 295/сут (из них 17 – более 3-х комплексов QRS) (рис. 1 А, В). ЖТ регистрировалась только на фоне интенсивной ходьбы. Изменений сегмента ST на ЭКГ не зафиксировано.

Были определены показания к проведению нагрузочной пробы для уточнения причины ЖТ: ишемия миокарда (?), гиперсимпатикотония (?) [3]. В претесте аритмии не было. В ходе велоэргометрии при ЧСС 100/мин возникла воспроизводимая неустойчивая бессимптомная ЖТ (с ЧСЖ 155-160/мин), которая послужила единственным критерием прекращения пробы. Субъективно – небольшая одышка. Проба расценена как сомнительная. Далее выполнялась фармакологическая проба – велоэргометрия на фоне сублингвального приема 1 таблетки нитроглицерина, которая с учетом повышения толерантности к ФН и отсутствия ЖА трактовалась как положительная, что послужило указанием на ишемический характер ЖТ. Стресс-ЭхоКГ не выявила признаков транзиторной ишемии миокарда. Однако нагрузочный характер ЖА вызывал тревогу: известно, что ЖТ, возникающая на фоне симпатикотонии во время ФН, повышает риск развития внезапной сердечной смерти [1]. По результатам коронароангиографии (КАГ) коронарные артерии (КА) без гемодинамически значимых стенозов. С учетом активного образа жизни пациента и нагрузочного характера ЖА в качестве препаратов первой линии показано назначение бета-адреноблокаторов, для прогнозирования антиаритмической эффективности которых пациенту была сначала выполнена фармакологическая проба с анаприлином (60 мг) и затем назначено 5 мг бетаксолола. Однако уже через 10 дней зарегистрирована выраженная брадикардия, преходящая синоатриальная блокада II степени II типа с паузами до 4 с и эпизодами пресинкопэ, в связи с чем бетаксолол был отменен.

Для визуализации возможного ишемического субстрата индуцированной нагрузкой ЖТ и оценки перфузии миокарда была проведена ПЭТ с ¹³N-аммонием на фоне велоэргометрии и выявлены транзиторные локальные нарушения в бассейне передней межже-

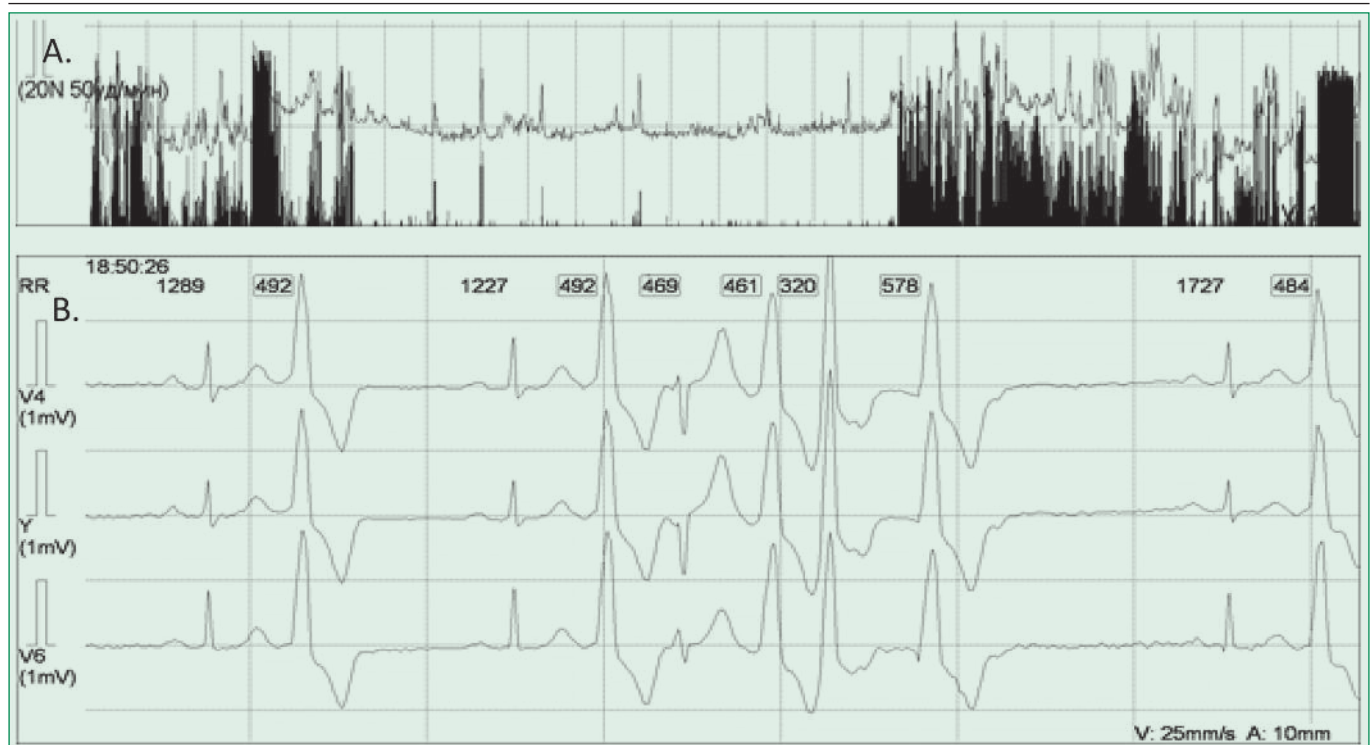


Figure 1. The results of daily ECG monitoring (2004).

A. Daily trend distribution of ventricular arrhythmias

B. Record fragment: unstable polymorphic ventricular tachycardia (explanation in the text)

Рисунок 1. Результаты суточного мониторингирования ЭКГ (2004).

A. Суточный тренд распределения желудочковых аритмий

B. Фрагмент записи: неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия (объяснение в тексте)

лудочковой ветви левой КА. При исследовании метаболизма жирных кислот в миокарде с ^{11}C -бутиратом натрия отмечалось снижение экстракции жирных кислот также преимущественно в передней стенке ЛЖ (рис. 2). На высоте ФН во время ПЭТ так же, как и ранее при пробах с ФН, регистрировалась ЖТ. Эти данные в совокупности с результатами положительной нагрузочной пробы с нитроглицерином логично подтвердили ишемический генез ЖА.

В ряде работ было продемонстрировано, что при доказанном ишемическом характере ЖА терапия стабильной ИБС может быть эффективно дополнена метаболическими препаратами – «субстратное» лечение [7]. Гипотеза о том, что защита ишемизированной ткани от последствий окислительного стресса и восстановление энергетического баланса кардиомиоцитов, образующих очаг аритмогенеза, может привести к нормализации его электрофизиологических функций, послужила основой для назначения пациенту метаболического препарата. В процессе лечения уже через 2 мес приема цитопротектора отмечалось исчезновение одышки и сердцебиений у больного, а при ХМ – значимое уменьшение количества и комплексности ЖЭК (одиночных и парных полиморфных желудочковых парасистол на 90%, а эпизоды ЖТ не регистрировались) (рис. 3). Оптимальный антиаритмический эффект также под-

тверждался результатами велоэргометрии в виде отсутствия ЖТ при субмаксимальной ЧСС.

При повторной оценке метаболизма жирных кислот в ходе нагрузочной пробы на фоне терапии метаболическим препаратом отмечалось более равномерное распределение ^{11}C -бутирата натрия в миокарде ЛЖ и увеличение скорости его выведения, что свидетельствовало об уменьшении концентрации недоокисленных продуктов метаболизма жирных кислот в кардиомиоцитах (рис. 2).

Пациенту были даны рекомендации по антигипертензивной терапии, приему статинов и цитопротектора.

Через 7 лет пациент (63 года) обратился с клинической картиной нестабильной стенокардии, потребовавшей экстренной госпитализации. Как выяснилось, терапия была нерегулярной, а в последний год пациент прекратил прием каких-либо лекарственных средств. На ЭКГ динамики не отмечалось. Во время ХМ зарегистрированы очень частые одиночные ЖЭК, преимущественно, одной морфологии – 17308/сут; парные мономорфные ЖЭК – 1411/сут; неустойчивая ЖТ – 73/сут, максимально до 9 QRS с ЧСЖ до 207/мин. Морфология ЖЭК была прежней. При КАГ выявлен стеноз передней межжелудочковой ветви левой КА 70-75%. Выполнено стентирование пораженной КА.

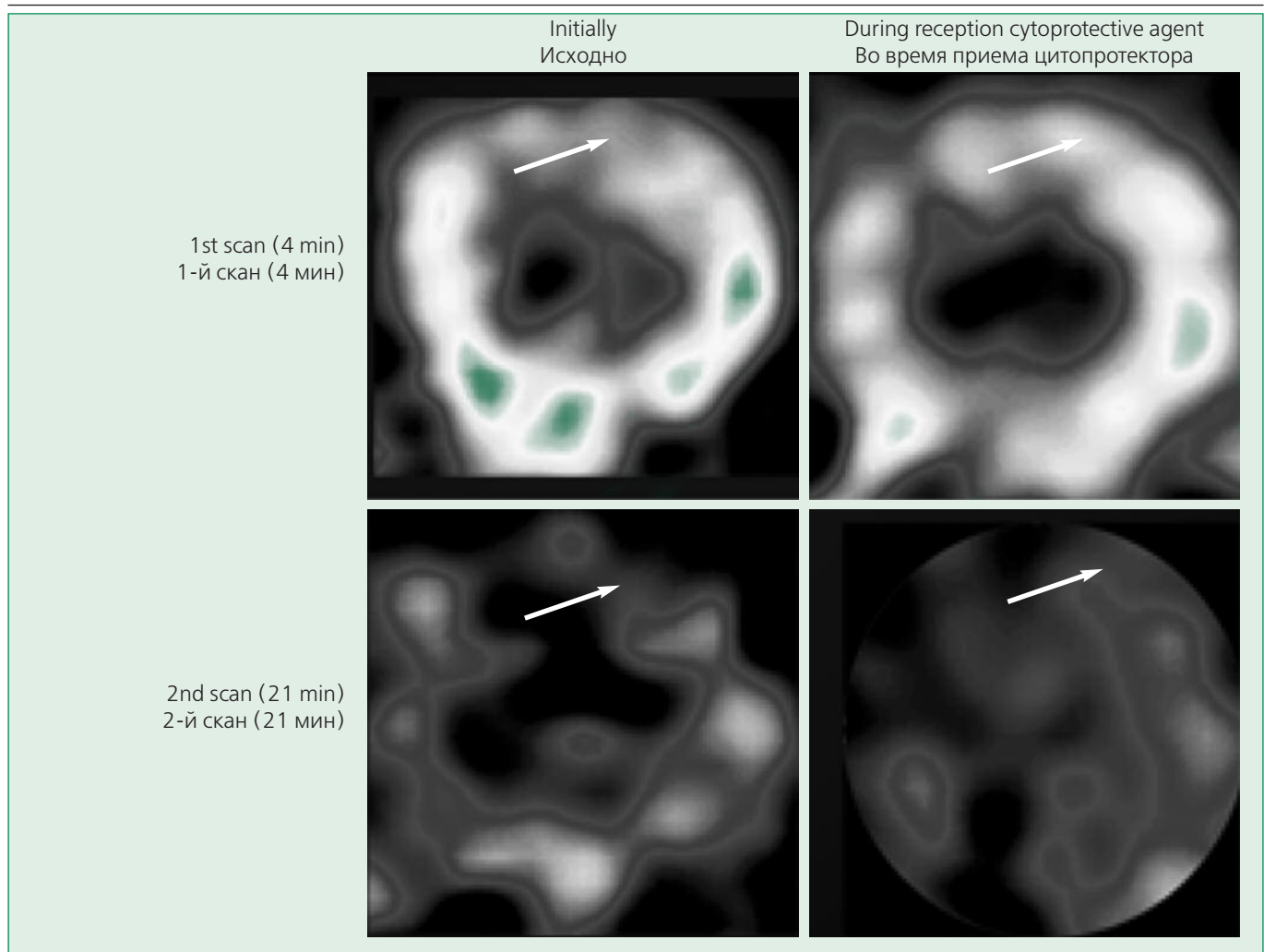


Figure 2. Evaluation of fatty acid metabolism by PET with ^{11}C -sodium butyrate (explanation in the text)

The 1st scan was performed 4 min after administration of the radiopharmaceutical agent and showed uniformity of fatty acid extraction by the left ventricular myocardium. The 2nd scan was performed 21 min after administration of the radiopharmaceutical agent and showed the rate of excretion of the radioactive marker from the myocardium of the left ventricle

Рисунок 2. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с нагрузкой с ^{11}C -бутиратом натрия (объяснение в тексте)

1-й скан выполнялся через 4 мин после введения радиофармпрепарата и отражал равномерность экстракции жирных кислот миокардом левого желудочка. 2-й скан производился через 21 мин после введения радиофармпрепарата и отражал скорость выведения радиоактивной метки из миокарда левого желудочка

В течение 4 лет после реваскуляризации миокарда ангинозные боли не рецидивировали, при ХМ регистрировались только одиночные ЖЭК. На 5-й после реваскуляризации миокарда год наблюдения (пациенту было 68 лет) при отсутствии ангинозного синдрома, по ХМ – возобновление частых нагрузочных одиночных и парных ЖЭК, неустойчивой ЖТ, но меньшей длительности и ЧСЖ, чем до реваскуляризации миокарда (ЖТ – 6/сут, 3-6 QRS с ЧСЖ до 179/мин). Отметим, что при ХМ был зарегистрирован синдром тахикардии-брадикардии – синусовая брадикардия/пароксизмы фибрилляции предсердий, синоатриальная блокада II ст. I и II типа с паузами более 2,5 с. Стресс-ЭхоКГ – тест отрицательный.

Учитывая сохранение нагрузочной неустойчивой ЖТ после реваскуляризации миокарда, признаки син-

дрома слабости синусового узла, затрудняющего назначение бета-адреноблокаторов, отказ пациента от хирургического лечения ЖА были определены показания для имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) (класс рекомендаций IB) [8]. После имплантации постоянного электрокардиостимулятора (DDDR) пациенту назначена терапия биспрололом (7,5 мг/сут) с оптимальным антиаритмическим эффектом в течение длительного диспансерного наблюдения.

Обсуждение

Сложность представленного клинического случая была связана как с трактовкой индуцированной нагрузкой ЖТ, так и с выбором последующей лечебной тактики. Трудности определения генеза стресс-инду-



Figure 3. 24-hour trend in the distribution of ventricular arrhythmias in the patient during taking the cytoprotective agent (explanation in the text)

Рисунок 3. Суточный тренд распределения желудочковых аритмий у пациента на фоне приема цитопротектора (объяснение в тексте)

цированной ЖТ были обусловлены отсутствием и клинических, и ЭКГ признаков ишемии миокарда, а результаты КАГ не вносили ясности в происхождение аритмии. Тем не менее, связь с ФН, воспроизводимость ЖА, а также положительная проба с нитроглицерином стали поводом для дальнейшего обследования, и указывали на ишемический характер аритмии как наиболее вероятный. Во-первых, потому что нагрузочная ЖТ часто обусловлена ишемией миокарда, более того, повышение активности симпатических афферентных нервов ассоциируется с ишемическими изменениями именно в передней стенке ЛЖ [9]. Во-вторых, была получена положительная проба с нитроглицерином, а, по всей видимости, механизм действия нитроглицерина связан с высвобождением активного вещества оксида азота (NO) в гладкой мускулатуре сосудов, являющегося не только мощным вазодилататором, но и веществом, тормозящим процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращающим адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов [10]. Кроме того, по данным литературы, наблюдающееся на фоне приема нитроглицерина исчезновение стресс-индуцированной гипоперфузии миокарда при интактных КА свидетельствует в пользу сосудодвигательной дисфункции КА как причины нарушения микроциркуляции (динамическая обструкция) [11].

Продолжение обследования пациента позволило ближе подойти к выяснению характера ЖТ. Известно, что ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия с высокой точностью определяет участки гипоксии миокарда, а фармакодинамика радиофармпрепарата отражает скорость метаболических процессов в миокарде. Нарушения метаболизма жирных кислот предшествуют появлению ЭКГ и ЭхоКГ признаков ишемии миокарда [12]. Результаты ПЭТ у нашего пациента подтвердили предположение об ишемическом генезе ЖА на фоне нестенозирующего атеросклероза со значимой редукцией ламинарного кровотока, вероятно, вызванного вазо-

спазмом. Известно, что начальные проявления атеросклероза могут сопровождаться локальным спазмом КА [13], кроме того, при ишемии миокарда наблюдается повышенная генерация тромбоксана A_2 , вызывающего спазм КА, что также нарушает микроциркуляцию [14].

Ситуация с лечением осложнялась тем, что препараты выбора в случаях нагрузочной (симпатозависимой) ЖТ – бета-адреноблокаторы – оказались противопоказаны из-за возникшей симптомной синоатриальной блокады [3,8]. Гипотезу о том, что восстановление метаболизма кардиомиоцитов может привести к нормализации электрофизиологических функций очага аритмогенеза оправдало метаболическое направление в лечении ишемических ЖА. Цитопротекторы улучшают клеточный энергообмен, уменьшают проявления оксидативного стресса и стабилизируют мембранные структуры сосудистой стенки. Доказательством послужила антиаритмическая эффективность цитопротектора, подтвержденная ХМ, нагрузочной пробой и контрольной ПЭТ на фоне лечения.

Таким образом, следует полагать, что главным патогенетическим фактором возникновения ишемической ЖТ при первичном обращении пациента была сосудодвигательная дисфункция артерий коронарного русла, сопровождающаяся нарушениями метаболизма в кардиомиоцитах, микроповреждением эндотелия, повышенной агрегацией тромбоцитов. В последующем течении клинических событий, по всей видимости, к динамической коронарной обструкции присоединилась и фиксированная обструкция КА на фоне дислипидемии. Подтверждением этому служит совпадение обнаруженной на ПЭТ зоны нарушения метаболизма жирных кислот и, в дальнейшем, зон стенозов КА.

Сохранение ЖА после проведенной реваскуляризации миокарда могло быть связано с повышенной реактивностью преартериол при фоновой гиперсимпатикотонии и нарушениями на микроциркуляторном

уровне. Устойчивый антиаритмический эффект в данной клинической ситуации был получен от регулярной терапии бета-адреноблокаторами, которая стала возможна после имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

Заключение

Представленный клинический случай акцентирует внимание кардиологов и врачей общей практики, выполняющих нагрузочные пробы, на тщательной оценке нагрузочных ЖА, даже если они не сопровождаются клиническими и ЭКГ признаками ишемии миокарда, так как они могут быть первым и единственным про-

явлением ишемии миокарда, т.е. являться дебютом ИБС. Обследование пациента с ЖА должно проводиться согласно диагностическому алгоритму клинических рекомендаций по лечению пациентов с ЖА и профилактике внезапной смерти с целью поиска истинной причины нарушений ритма [3,5].

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. Treshkur T.V. Clinical and electrocardiographic characteristics of ischemic ventricular arrhythmias. Journal of Arrhythmology. 2002;30:31-9. (In Russ.) [Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии. 2002;30:31-9].
2. Lampert R., Jain D., Burg M.M., et al. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. Circulation. 2000;101:158-64. doi:10.1161/01.CIR.101.2.158.
3. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
4. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
5. Ryngach E.A., Treshkur T.V., Tatarinova A.A., et al. Algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease and high-grade ventricular arrhythmias. Therapeutic Archive. 2017;89(1):94-102. (In Russ.) [Рынгач Е.А., Трешкур Т.В., Татаринова А.А. и др. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций. Терапевтический архив. 2017;89(1):94-102]. doi:10.17116/terarkh.201789194-102.
6. Lupanov V.P., Nuraliev E.Yu., Sergienko I.V. Functional stress tests in the diagnosis of coronary heart disease, risk assessment of complications and prognosis. Moscow. «PatiSS»; 2016 (In Russ.) [Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. Москва: ООО «ПатиСС»; 2016].
7. Syrensky A. V., Galagudza M. M., Egorova E. I., et al. The impact of changes in the metabolic and antioxidant status of the myocardium on the severity of its ischemic and reperfusion injury. I.M. Sechenov Russian Physiological Journal. 2008;94(10):1171-80. (In Russ.) [Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения. Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова. 2008;94(10):1171-80].
8. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39(21):1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
9. Vakhlyayev V.D., Nedostup A.V., Tsaregorodtsev D.A. et al. The role of humoral factors in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. Russian Medical Journal. 2000;2:54-7 (In Russ.) [Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А. и др. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. Российский Медицинский Журнал. 2000;2:54-7].
10. Ignarro L.J. Wei Lun. Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. J Card Surg. 2002;17(4):301-6. doi:10.1111/j.1540-8191.2001.tb01148.x.
11. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W., et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(4):851-885. doi:10.1007/s00259-007-0694-9.
12. Ryzhkova D.V., Savicheva I.Yu., Tyutin L.A. The use of positron emission tomography with a new radiopharmaceutical C-butyrate sodium for evaluation of myocardial state in patients with ischemic heart disease. Bulletin of Radiology. 1999;5:18-21 (In Russ.) [Рыжкова Д.В., Савичева И.Ю., Тютин Л.А. Применение позитронно-эмиссионной томографии с новым радиофармпрепаратом 11Сбутиратом натрия для оценки состояния миокарда у пациентов с ИБС. Вестник Рентгенологии и Радиологии. 1999;5:18-21].
13. Shepherd J.T., Vanhoutte P.M. Spasm of the Coronary Arteries: Causes and Consequences (the Scientist's Viewpoint). Mayo Clin Proc. 1985;60:33-46. doi:10.1016/S0025-6196(12)65280-X.
14. Vashkinel V.K., Treshkur T.V. Aspirin inhibits platelet activation during induced ventricular tachycardia. Journal of Arrhythmology. 1995;4:256. (In Russ.) [Вашкинел В.К., Трешкур Т.В. Аспирин ингибирует активацию тромбоцитов при индуцированной желудочковой тахикардии. Вестник Аритмологии. 1995;4:256].

About the Authors:

Anna A. Tatarinova – MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Electrocardiology, Almazov National Medical Research Centre

Elena A. Ryngach – MD, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre

Tatyana V. Treshkur – MD, PhD, Head of Research Laboratory of Electrocardiology, Almazov National Medical Research Centre

Daria V. Ryzhkova – MD, PhD, Professor, Head of Research Laboratory of Radiology Medicine, Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre

Olga N. Zhdanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy with Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Denis V. Svalov – 6-th Year Student, Medical Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Сведения об авторах:

Татаринова Анна Андреевна – к.м.н., с.н.с., научно-исследовательская лаборатория электрокардиологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Рынгач Елена Александровна – врач кардиолог, врач функциональной диагностики, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Трешкур Татьяна Васильевна – к.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Рыжкова Дарья Викторовна – д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории ядерной медицины, научно-исследовательский отдел лучевой диагностики, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Жданова Ольга Николаевна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Свалов Денис Вячеславович – студент 6 курса, лечебный факультет, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени

Марина Владимировна Чистякова*, Анатолий Васильевич Говорин,
Юрий Викторович Пархоменко

Читинская государственная медицинская академия
Россия, 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Цель. Изучить некоторые структурно-функциональные показатели правых отделов сердца, а также влияние противовирусной терапии на эти параметры у больных вирусным циррозом печени (ВЦП).

Материал и методы. Обследовали 98 пациентов с ВЦП, средний возраст 40,6 года, длительность заболевания 3,9 лет. Больных разделили на 2 группы: у 59 пациентов асцита выявлено не было (1-я группа), у 39 больных диагностирован асцит (2-я группа). Выполняли стандартную и тканевую доплер-эхокардиографию (ТДЭхоКГ). Контрольная группа – 22 здоровых добровольца. Проведено сравнение структурно-функциональных показателей правых отделов сердца в группах.

Результаты. У больных ВЦП в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной группой увеличивалась толщина передней стенки правого желудочка (ПЖ) (на 20% и 27%, соответственно), индекс объема левого предсердия, снижалась скорость раннего наполнения ПЖ (Е) и отношение Е/А: в 1-й группе – 0,9 [0,8;1,31], во 2-й – 0,8 [0,78;1,2] при контрольном значении 1,6 [1,2;1,94]; $p < 0,001$. У больных 2-й группы по сравнению с контрольной группой и пациентами 1-й группы отмечено увеличение индекса производительности миокарда Теи на уровне фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФК ТК) (на 35% и 35%, соответственно) и времени изоволюметрического наполнения ПЖ (на 32% и 29%, соответственно), происходила дилатация ПЖ, увеличивался индекс объема левого предсердия, формировалась дилатация ствола легочной артерии и повышалось систолическое давление в ней до 36 [26;39] мм. рт. ст. (в 1-й группе – 28 [19;32] мм. рт. ст., в контроле – 24 [11;26] мм рт.ст.; $p < 0,001$). При проведении ТДЭхоКГ установлено снижение максимальной систолической скорости движения ФК ТК в сравнении с установленными нормативами у 21 (36%) пациента с асцитом и у 6 (16%) без асцита. Проведение противовирусной терапии сопровождалось уменьшением индекса объема левого предсердия и систолического давления в легочной артерии. Выявлена корреляция между уровнем давления в легочной артерии и индексом Теи ($r=0,74$; $p < 0,001$), систолической скоростью Sm движения ФК ТК ($r=0,54$; $p < 0,001$), диастолической скоростью Em ($r=0,72$; $p < 0,001$), скоростью кровотока в собственной артерии печени ($r=0,63$; $p < 0,001$) а также максимальной систолической скоростью в воротной вене ($r=0,61$; $p < 0,001$).

Заключение. У больных ВЦП установлены структурно-функциональные изменения правых отделов сердца, левого предсердия. Данные нарушения зависят от степени декомпенсации печеночного процесса, и более выражены у пациентов с асцитом. Противовирусная терапия оказывает положительное влияние на некоторые морфофункциональные параметры сердца. Выявленные корреляции свидетельствуют о влиянии печеночно-портального кровотока на кардиогемодинамические нарушения.

Ключевые слова: вирусный цирроз печени, кровообращение.

Для цитирования: Чистякова М.В., Говорин А.В., Пархоменко Ю.В. Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):204-208. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-204-208

Remodeling of the Pulmonary Circulation in Patients with Viral Liver Cirrhosis

Marina V. Chistyakova*, Anatoly V. Govorin, Yuri V. Parkhomenko
Chita State Medical Academy
Gorkogo ul., 39a, Chita, 672090 Russia

Aim. To study some structural and functional indicators of the right heart, as well as the effect of antiviral therapy on these parameters in patients with viral liver cirrhosis (VLC).

Material and methods. Patients with VLC ($n=98$; mean age 40.6 years, disease duration 3.9 years) were examined. The patients were divided into 2 groups: without ascites (1st group; $n=59$) and with ascites (2nd group; $n=39$). The control group included 22 healthy volunteers. All participants had standard and tissue Doppler echocardiography.

Results. The thickness of the anterior wall of the right ventricle (RV) was increased in the 1st and 2nd groups compared with the control (by 20% and 27%, respectively), as well as the volume index of the left atrium. The decrease in the rate of early RV filling (E) and the E/A ratio was found: in the 1st group – 0.9 [0.8;1.31], in the 2nd group – 0.8 [0.78;1.2] with a control value of 1.6 [1.2;1.94] ($p < 0.001$). Patients of the 2nd group compared with the control group and patients of the 1st group showed an increase in myocardial productivity index (by 35% and 35%, respectively) and time of isovolumetric RV filling (by 32% and 29%, respectively). RV dilatation, an increase in the index of the volume of the left atrium, dilatation of the pulmonary artery and an increase in systolic pressure in the pulmonary artery (in 2nd group – 36 [26;39] mm Hg, in 1st group – 28 [19;32] mm Hg, in control – 24 [11;26] mm Hg; $p < 0.001$) were also found in the 2nd group. The decrease in the maximum systolic velocity of the fibrous ring of the mitral valve in comparison with the reference level was found in 21 (36%) VLC patients with ascites and in 6 (16%) without ascites. The use of antiviral therapy led to a decrease in the left atrial volume index and systolic pressure in the pulmonary artery. A correlation was found between pressure level in the pulmonary artery and the Tei index ($r=0.74$; $p < 0.001$), the systolic velocity of movement of the fibrous ring of the mitral valve ($r=0.54$; $p < 0.001$), the diastolic velocity Em ($r=0.72$; $p < 0.001$), blood flow velocity in the own liver artery ($r=0.63$; $p < 0.001$) as well as the maximum systolic velocity in the portal vein ($r=0.61$; $p < 0.001$).

Conclusion. Structural and functional changes in the right heart and left atrium were found in VLC patients. These disorders depend on the degree of decompensation of the hepatic process and are more pronounced in patients with ascites. Antiviral therapy had a positive effect on some morpho-functional parameters of the heart. The found correlations indicate the effect of hepatic-portal blood flow on cardiohemodynamic disorders.

Keywords: viral liver cirrhosis, blood circulation.

For citation: Chistyakova M.V., Govorin A.V., Parkhomenko Y.V. Remodeling of the Pulmonary Circulation in Patients with Viral Liver Cirrhosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):204-208. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-204-208

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m.44444@yandex.ru

Received / Поступила: 05.12.2018

Accepted / Принята в печать: 11.03.2019

В последние десятилетия в мире отмечается значительный рост хронических вирусных гепатитов, количество больных в связи с эпидемией увеличивается [1]. Заболевание прогрессирует с развитием вирусного цирроза печени (ВЦП) [2]. Непосредственной причиной смерти больных ВЦП могут быть желудочно-кишечные кровотечения, пневмония, а также сердечно-сосудистая недостаточность. В 2005 г. было принято определение цирротической кардиомиопатии и предложены ее диагностические критерии [3]. В данной классификации нет параметров, касающихся изменения правых отделов сердца, между тем, по данным немногочисленных исследований показано, что у больных циррозом печени формируются изменения некоторых показателей правого желудочка (ПЖ), а также установлена их связь с выраженностью функциональной декомпенсации печени и проявлениями портальной гипертензии [4, 5]. Авторами признается наличие у больных циррозом печени легочной гипертензии, ассоциированной с портальной гипертензией [5]. Тем не менее, до последнего времени остаются малоизученными особенности структурно-функциональных изменений правых отделов сердца, практически отсутствуют отечественные работы по изучению легочного кровотока у больных ВЦП. Недостаточно изучен характер данных расстройств в зависимости от компенсации процесса.

Известно, что проведение противовирусной терапии у больных циррозом печени служит профилактикой развития печеночной недостаточности и рака печени [6]. Терапия считается эффективной, если происходит подавление репликации вируса, исчезновение антигена вируса, нормализация активности аланинаминотрансферазы, улучшение гистологической картины печени, профилактика реактивации инфекции после трансплантации печени, улучшение качества жизни больных [7]. Единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении компенсированного вирусного цирроза печени является интерферон, применяемый в комбинации с аналогами нуклеозидов. Данные о влиянии противовирусной терапии на сердечно-сосудистую систему противоречивы, так, в некоторых исследованиях установлено, что противовирусная терапия нивелировала структурно-функциональные отклонения сердечно-сосуди-

стой системы [8, 9]. В других исследованиях показано ее негативное влияние на сердце и легкие с развитием инсульта, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких, идиопатического легочного фиброза, астмы, однако механизмы данных нарушений до сих пор неизвестны [9, 10].

Целью нашего исследования явилось изучение некоторых структурно-функциональных показателей правых отделов сердца, а также влияние противовирусной терапии на эти параметры у больных вирусным циррозом печени.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 98 пациентов с вирусным циррозом печени класса А, В, С согласно критериям Чайлд-Пью, проходивших лечение в городской инфекционной больнице. Средний возраст больных ВЦП составил 40,6 лет, длительность заболевания 3,9 года. Диагноз ВЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 12 человек, у остальных выставлен на основании клинко-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В: HBsAg, антитела (АТ) классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV; С: АТ классов М и G к HCV, РНК HCV. В зависимости от наличия асцита больных разделили на 2 группы: у 59 пациентов асцита выявлено не было (1-я группа). 2-ю группу составили 39 больных у которых диагностирован асцит разной степени выраженности. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста без признаков заболеваний печени. В исследование не включали: пациентов старше 51 года с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких (хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз, астма, интерстициальные заболевания легких, из исследования исключались курильщики), с хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией.

Выполняли доплер-эхокардиографию (ДэхоКГ) по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате «Vivid E95» с определением ком-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=39)
Женщины, n (%)	28 (47)	13 (33)
Мужчины, n (%)	31 (53)	26 (67)
Возраст, лет	39,7 [31,7;43,5]	40,3 [34;45,7]
Продолжительность заболевания, лет	3,5 [2,7;6,9]	4,1 [1,8;5,2]
ИМТ > 24,9 кг/м ² , n (%)	2 (3,4)	1 (2,6)*
Гепатоцеллюлярная недостаточность, n (%)	14 (23)	26 (66)***
ВРВП, n (%)	12 (20)	17 (43)***
Спленомегалия, n (%)	11 (18)	22 (56)*

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное
*p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с группой 1
ИМТ – индекс массы тела, ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

плекса общепринятых морфофункциональных параметров. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) измеряли по скорости трикуспидальной регургитации. Диастолическую функцию ПЖ – по скорости транстрикуспидального потока: определяли пики Е (см/с), (А см/с), Е/А (усл.ед.), время изоволюметрического расслабления миокарда IVR (мс), время замедления первого потока DT (мс). Тканевую доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзного кольца трикуспидального клапана и сегментов ПЖ, рассчитывали систоли-

ческий и диастолический индексы по данным шести измерений [11,12].

Исследование было одобрено ответственным Этическим комитетом ЧГМА.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, Уилкоксона. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

По данным эхокардиографии установлено, что у больных ВЦП в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение толщины передней стенки ПЖ (на 20% и 27%, соответственно), индекса объема левого предсердия, происходило снижение скорости раннего наполнения (Е; на 8% и 10%, соответственно) и отношения скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ (Е/А) (табл. 2). Можно сделать вывод, что у больных циррозом печени в обеих группах отмечается гипертрофия миокарда ПЖ, нарушается его диастолическая функция, увеличивается индекс объема левого предсердия, причем, более выраженные изменения наблюдаются у пациентов с асцитом.

У больных 2-й группы, в отличие от контрольной группы и пациентов 1-й группы, увеличивался индекс

Table 2. Structural and functional indicators of myocardium in patients with viral cirrhosis, depending on the presence of ascites

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных вирусным циррозом печени в зависимости от наличия асцита

Показатели	Контроль (n=22)	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=39)
ТпсПЖ, мм	3,6 [3,1; 3,8]	4,5 [3,5;5,7]***	4,9 [3,6;6,2]***,†††
Е ПЖ, мм	0,55 [0,44;0,61]	0,51 [0,34;0,57]***	0,5 [0,49;0,63]***,†††
Е/А ПЖ, ед	1,6 [1,2;1,94]	0,9 [0,8;1,31]***	0,8 [0,78;1,2]***,†††
IVR ПЖ, мс	64,8 [61,3; 75,1]	67,0 [57;78]	94,0 [78; 101]***,†††
Индекс Теи ПЖ	0,72 [0,69;0,78]	0,72 [0,66;1,73]	1,1 [0,9;1,3]***,†††
ЛА ствол, мм	26 [26; 29]	30 [28;30]	32 [30;36]***,†††
СДЛА, мм. рт. ст.	24 [11; 26]	28 [19;32]	36 [26;39]***,†††
Индекс объема ЛП, (мл)	33 [35;40]	38 [35,5;39,5]***	40 [39;42]***,†††
ПЖ, (мм)	23 [23;31]	27 [24;32,3]	31,5 [28;36]***,†††

Данные представлены в виде Ме [25%;75%]
***p<0,001 по сравнению с контрольной группой; †††p<0,001 по сравнению с 1 группой
ПЖ – правый желудочек, ТпсПЖ – толщина передней стенки ПЖ, Е ПЖ – скорость раннего наполнения ПЖ, Е/А ПЖ – отношение скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ, IVR ПЖ – время изоволюметрического наполнения ПЖ, Индекс Теи ПЖ – индекс производительности миокарда ПЖ, ЛА ствол – диаметр ствола легочной артерии, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЛП – левое предсердие

Table 3. Cardiohemodynamic parameters in patients with viral liver cirrhosis at baseline and after antiviral therapy (n=16)
Таблица 3. Кардиогемодинамические показатели у больных вирусным циррозом печени до и после противовирусной терапии

Показатели	Исходно	После ПВТ	p
Индекс объема ЛП, (мм)	40 [39;42]	36 [36;38]	0,004
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	34 [29;38]	30 [26;31]	0,002
Данные представлены в виде Me [25%;75%]			
ЛП – левое предсердие, ЛА – легочная артерия, ПВТ – противовирусная терапия			

производительности миокарда Теи на уровне фиброзного кольца трикуспидального клапана (на 35% и 35%, соответственно), характеризующий снижение глобальной функции ПЖ, время изоволюметрического наполнения ПЖ (на 32% и 29%, соответственно), также происходила дилатация полости ПЖ, левого предсердия, ствола легочной артерии и повышалось систолическое давление в ней, в отличие от параметров 1-й группы и группы контроля (табл. 2). Таким образом, у больных ВЦП с асцитом отмечается более выраженное ремоделирование миокарда: формируется дилатация полости ПЖ, повышается его жесткость и снижается сократительная функция, формируется дилатация левого предсердия, легочной артерии, и повышается давление в ней.

При проведении тканевой доплер-эхокардиографии установлено снижение максимальной систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в сравнении с установленными нормативами у 21 (36%) пациента с асцитом и у 6 (16%) без асцита ($p<0,001$). Эти данные также подтверждают снижение сократимости ПЖ.

Часть больных вирусным циррозом печени (n=16) получали противовирусную терапию препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа, дозы препаратов подбирались каждому индивидуально, средняя продолжительность лечения составила 11,8 мес. Никто из пациентов не имел опыт предшествующей противовирусной терапии. После проведенного лечения у этих пациентов отмечалось уменьшение индекса объема левого предсердия на 10% и систолического давления в легочной артерии на 12% (табл. 3). Таким образом, проведение противовирусной терапии оказывало положительное влияние на некоторые морфофункциональные параметры сердца.

Проведен анализ корреляции между параметрами гепатолиенального кровотока и структурно-функциональными показателями миокарда ПЖ, легочной артерии. Выявлена корреляция между уровнем давления в легочной артерии и индексом Теи ($r=0,74$; $p<0,001$), систолической скоростью движения фиброзного кольца трикуспидального клапана ($r=0,54$;

$p<0,001$), диастолической скоростью Em ($r=0,72$; $p<0,001$), скоростью кровотока в собственной артерии печени ($r=0,63$; $p<0,001$), между максимальной систолической скоростью в воротной вене и уровнем давления в легочной артерии ($r=0,61$; $p<0,001$).

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает данные о нарушении структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных ВЦП [3]. У компенсированных пациентов происходит ремоделирование ПЖ с утолщением его стенок, нарушением диастолической функции, увеличением индекса объема левого предсердия. Важную роль в данных нарушениях играет печеночно-клеточная недостаточность, эндокринные факторы (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем), вазоактивные вещества (факторы воспаления, прокоагулянты, а также циркулирующие в крови вирусы гепатита, оказывающие повреждающее действие на кардиомиоциты) [2-5, 8]. В результате происходит увеличение объема циркулирующей крови, общего периферического сопротивления, венозного возврата к сердцу и систолического напряжения стенок ПЖ. В ответ на перегрузку изменяется структура и функции сердца, развивается ремоделирование ПЖ, нарушение функции ПЖ и левого предсердия. На данном этапе ПЖ справляется с повышенным легочно-сосудистым сопротивлением.

У больных с асцитом, помимо вышеперечисленных нарушений, вероятно, происходит формирование портокавальных и порто-портальных анастомозов (кровооток идет в обход печени), в результате большой объем крови перераспределяется из сосудов брюшной полости в малый круг кровообращения, и еще больше нарастает его гиперволемию с формированием портопультмональной гипертензии [2, 3]. ПЖ представляет собой тонкостенную, легко растяжимую камеру с низким давлением изнутри, поэтому он хорошо адаптируется к выбросу крови большого объема и плохо приспособлен к повышению постнагрузки, т.к. его способность увеличивать сократимость ограничена двухслойным строением его стенки. При повышении

постнагрузки ПЖ отвечает снижением фракции выброса, при этом развивается отрицательная зависимость между ударным выбросом ПЖ и постнагрузкой. Кроме того, причиной ремоделирования правых отделов сердца и повышения давления легочной артерии у больных с асцитом может быть артериальная гипоксемия, внутрилегочная сосудистая дилатация, а также оттеснение в грудную полость диафрагмы вследствие асцита. В результате у пациентов с асцитом мы наблюдаем более выраженное ремоделирование левого предсердия, ПЖ, имеется значительно более тяжелая дисфункция миокарда ПЖ с нарушением не только диастолической, но и систолической функции, формируется дилатация легочной артерии, и повышается давление в ней.

При изучении морфофункциональных показателей у пациентов с ВЦП до и после курса противовирусной терапии отмечается положительное влияние лечения на некоторые кардиогемодинамические параметры, возможно, это происходит вследствие фазы интеграции вируса. Необходимо учесть, что пациенты были практически молодого возраста, у большинства был минимальный фиброз при морфологическом исследовании печени, практически все обследуемые не имели сопутствующей патологии.

Установленные корреляции между параметрами гепатолиенального кровотока и структурно-функциональными показателями подтверждают, что портальная гипертензия влияет на функцию сердца, и, вероятно, способствует нарушению систолической и диастолической функций ПЖ, вызывая повышение давления в легочной артерии.

Заключение

Таким образом, у больных ВЦП установлены структурно-функциональные изменения правых отделов сердца и левого предсердия. Данные нарушения зависят от степени декомпенсации печеночного процесса, и более выражены у пациентов с асцитом. Противовирусная терапия оказывает положительное влияние на некоторые морфофункциональные параметры сердца. Выявленные корреляции свидетельствуют о влиянии печеночно-портального кровотока на кардиогемодинамические нарушения.

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. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited by Apr 20, 2019]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
2. Westbrook R.H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol. 2014;61(1 Suppl):S58-68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
3. Møller S., Henriksen J.H. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut. 2008;(57):268-78. doi:10.1136/gut.2006.112177.
4. Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I. et al. Disorders of vessel regulation function of endothelium and echocardiographic assessment of indicators of myocardial dysfunction and hemodynamics of the pulmonary circulation in liver cirrhosis. Kardiologiia. 2016;56(1):41-7 (In Russ.) [Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. и др. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия и эхокардиографическая оценка показателей дисфункции миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения при циррозе печени. Кардиология. 2016;56(1):41-7]. doi:10.18565/cardio.2016.1.41-47.
5. Gurghean A.V., Tudor I.A. Pulmonary hypertension in patients with hepatic cirrhosis and portal hypertension. An echographic study. Clujul Med. 2017; 90(2):161-5. doi:10.15386/cjmed-705.
6. Sherman M., Shafraan S., Burak K., et al. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. Can J Gastroenterol. 2007;21 Suppl C:25C-34C.
7. McCaughan G.W., Omata M., Amarapurkar D., et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastro Enterol Hepatol. 2007;22(5):615-33. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.04883.x.
8. Yagoda A.V., Shnyukova T.V. Cardiovascular aspects of the action of hepatotropic viruses in conditions of chronic infection. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2007;2:27-33 (In Russ.) [Ягода А.В., Шнюкова Т.В. Сердечно-сосудистые аспекты действия гепатотропных вирусов в условиях хронического инфицирования. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2007;2:27-33].
9. Lin M.S., Chung C.M., Chang M.L., et al. The Unraveled Link Between Antiviral Therapy and Heart Failure Hospitalization in Chronic Hepatitis C Virus Infection - A Nationwide Cohort Study. Circ J. 2018;82(6):1623-31. doi:10.1253/circj.CJ-17-1118.
10. Ilyas S.Z., Tabassum R., Hamed H., et al. Hepatitis C Virus-Associated Extrahepatic Manifestations in Lung and Heart and Antiviral Therapy-Related Cardiopulmonary Toxicity. Viral Immunol. 2017;30(9):633-641. doi:10.1089/vim.2017.0009.
11. Teske A.J., De Boeck B.W., Olmuders M., et al. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(3):275-83. doi:10.1016/j.echo.2007.08.027.
12. Geyer H., Caracciolo G., Abe H. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(4):351-69. doi:10.1016/j.echo.2010.02.015.

About the Authors:

Marina V. Chistyakova – MD, PhD, Professor, Chair of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy
Anatoly V. Govorin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy
Yuri V. Parkhomenko – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Chita State Medical Academy

Сведения об авторах:

Чистякова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра функциональной и ультразвуковой диагностики, ЧГМА
Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ЧГМА
Пархоменко Юрий Викторович – д.м.н., профессор, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ЧГМА

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Скрининг лиц с повышенным артериальным давлением в Московской области

Оксана Михайловна Драпкина¹, Руслан Николаевич Шепель^{1*}, Екатерина Сергеевна Иванова¹, Елена Сергеевна Булгакова¹, Анастасия Николаевна Кабурова¹, Линар Маратович Жамалов¹, Юрий Дмитриевич Шалягин², Антон Викторович Кутчер¹, Станислав Александрович Вернадский¹

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

²Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации. Россия, 125414, Москва, ул. Клинская, 2

Цель. Изучить результаты скрининга лиц с артериальной гипертензией (АГ), который был выполнен для оценки осведомленности жителей Московской области о наличии у них повышенного артериального давления (АД) и привлечения внимания к данному фактору риска.

Материал и методы. Скрининг проводился в рамках стандартизованного международного скринингового исследования «Май – месяц измерения АД» (May Measurement Month 2018), 14 и 18 мая 2018 г. в пяти городах Московской области: Домодедово, Балашиха, Мытищи, Солнечногорск и Клин. В измерении АД приняли участие 510 человек в возрасте от 18 до 86 лет (медиана возраста составила 42 [28;57] лет), из них 324 женщины и 186 мужчин. Волонтеры предлагали гражданам старше 18 лет провести измерение АД и заполнить опросный лист, в котором регистрировался возраст, рост, вес, пол участника, давность предшествующего измерения АД, вредные привычки (табакокурение, потребление алкоголя), наличие ранее зарегистрированного повышения АД и факт приема антигипертензивных препаратов. Повышенным АД считалось систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. В большинстве пунктов контроля использовались механические и/или автоматические тонометры.

Результаты. Повышенное АД было зарегистрировано у 24% участников. При сравнении по возрастным группам повышенное АД чаще встречалось среди мужчин трудоспособного возраста и женщин старше трудоспособного возраста. У 7% участников повышенное АД было зарегистрировано впервые, у половины участников, ранее принимавших антигипертензивную терапию, были зарегистрированы повышенные цифры АД. Наибольшая частота повышенного АД приходилась на мужчин с ожирением – 55%.

Заключение. Задачей диспансеризации и профилактических осмотров является четкое наблюдение за состоянием здоровья не только отдельных здоровых, но и больных граждан. Преемственность между различными этапами оказания помощи населению позволит снизить распространенность заболеваемости населения социально значимыми заболеваниями.

Ключевые слова: скрининг, артериальное давление, факторы риска, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Иванова Е.С., Булгакова Е.С., Кабурова А.Н., Жамалов Л.М., Шалягин Ю.Д., Кутчер А.В., Вернадский С.А. Скрининг лиц с повышенным артериальным давлением в Московской области. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):209-214. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-209-214

Screening of People with High Blood Pressure in Moscow Region

Oxana M. Drapkina¹, Ruslan N. Shepel^{1*}, Ekaterina S. Ivanova¹, Elena S. Bulgakova¹, Anastasiya N. Kaburova¹, Linar M. Zhamalov¹, Yuriy D. Shalyagin², Anton V. Kutcher¹, Stanislav A. Vernadskiy¹

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

² Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation. Klinskaya ul. 2, Moscow, 125414 Russia

Aim. To perform an arterial hypertension (HT) screening for assessing the awareness of Moscow Region citizens about high blood pressure (BP) and draw their attention to this important risk factor.

Material and methods. The screening was performed as a part of Standardized International Screening Study “May Measurement Month 2018” in five towns of Moscow Region: Domodedovo, Balashikha, Mytishchi, Solnechnogorsk, Klin. 510 participants (324 females, 186 males) were involved, aged from 18 to 86 years (median age 42 [28;57] years). People over 18 years were asked to measure BP levels and fill out a questionnaire: age, gender, height and weight, previous BP measurement date, bad habit (tobacco smoking, alcohol consumption), cardiovascular diseases and type 2 diabetes history, previous high BP levels and antihypertensive drugs taking. Elevated BP was considered systolic BP (SBP) ≥ 140 mm Hg and/or diastolic BP (DBP) ≥ 90 mm Hg. Mechanical and automatic tonometers were used.

Results. Increased BP was registered in 24% of participants. High BP levels were more common among men of working age and women older than working age. Increased BP was registered for the first time in 7% of the participants, and half of the participants who had previously taken antihypertensive therapy had increased BP levels. The highest prevalence of elevated BP levels was detected in obese men (55%).

Conclusion. Regular preventive medical examinations have the task of health keeping and timely disease prevention. The continuity in the medical care may reduce the incidence of socially significant diseases.

Keywords: screening, blood pressure, risk factors, antihypertensive therapy.

For citation: Drapkina O.M., Shepel R.N., Ivanova E.S., Bulgakova E.S., Kaburova A.N., Zhamalov L.M., Shalyagin Y.D., Kutcher A.V., Vernadskiy S.A. Screening of People with High Blood Pressure in Moscow Region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):209-214. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-209-214

Received / Поступила: 22.03.2019
Accepted / Принята в печать: 28.03.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
r.n.shepel@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С 2005 г. в нашей стране наблюдается снижение смертности от ССЗ, однако они остаются лидирующей причиной заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и в большинстве развитых стран [1]. Беспокойство также вызывают сохраняющиеся гендерные различия – более высокая смертность от ССЗ мужчин в трудоспособном возрасте [2].

Поддержание целевых значений артериального давления (АД) снижает сердечно-сосудистый риск, однако оценка текущей ситуации на практике показывает недостаточное использование механизмов коррекции уровня АД. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ общая распространенность АГ среди трудоспособного населения России достигает 44%, с большей частотой АГ среди мужчин (мужчины – 48% против 41% у женщин); в возрасте старше нетрудоспособного (после наступления менопаузы у женщин) данная разница несколько сглаживается. Мужчины также демонстрируют меньшую приверженность к антигипертензивной терапии (40% против 61%, $p < 0,0005$) и несколько менее эффективный контроль. Это приводит к недостаточному результату – контроль АД достигается только у 14% мужчин и 31% женщин с АГ, что выражается в значительных социальных и экономических потерях [3].

Учитывая тенденцию к глобальному старению населения, становится крайне важным эффективный скрининг АГ с целью ее выявления до возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Измерение АД является дешевым, простым и доступным методом выявления АГ, и в сочетании с дальнейшим эффективным немедикаментозным и медикаментозным лечением приводит к высокорезультативной защите от смерти и инвалидности [4]. В ряде зарубежных стран доступ к бесплатному или дешевому медицинскому обслуживанию, как правило, не обеспечивается, что приводит к тому, что осведомленность людей о наличии у них АГ достаточно низкая [5].

Цель работы: изучить результаты скрининга лиц с АГ, который был выполнен для оценки осведомленности жителей Московской области о наличии у них повышенного АД и привлечения внимания к данному фактору риска.

Материал и методы

Скрининг проводился в рамках стандартизованного международного скринингового исследования «Май – месяц измерения АД» (May Measurement Month 2018) под эгидой Международного общества артериальной гипертензии (International Society of Hypertension). Лозунг данного исследования – «Знаете ли

Вы, что ежегодно 10 миллионов людей умирают из-за повышенного давления?» [6]

Скрининг был выполнен 14 и 18 мая 2018 г. в пяти городах Московской области: Домодедово, Балашиха, Мытищи, Солнечногорск и Клин. Проведение скрининга осуществлялось в общественных местах (торговые центры, аптеки, магазины) городов, где были установлены пункты контроля АД. Волонтеры предлагали лицам старше 18 лет, не контролировавшим АД в течение последнего года, провести измерение АД и заполнить опросный лист, в котором регистрировался возраст, рост, вес, пол участника, давность предшествующего измерения АД, вредные привычки (табакокурение, потребление алкоголя), наличие ранее зарегистрированного повышения АД, и факт приема антигипертензивных препаратов. Дополнительно регистрировался анамнез перенесенного инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и/или сахарного диабета 2 типа (СД2), наличие которых, как известно, автоматически зачисляет человека в группу очень высокого сердечно-сосудистого риска. Согласно разработанному протоколу исследования May Measurement Month 2018 измерение АД проводилось трехкратно на одной руке, с соблюдением минутного интервала между измерениями; для измерения чаще выбиралась левая рука, чтобы повысить специфичность скрининга. Повышенным АД считалось систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. В большинстве пунктов контроля использовались механические тонометры отечественного и зарубежного производства (измерения у 73% участников), в нескольких применялись автоматические тонометры OMRON, INDEX и AND.

Результаты

В измерении АД приняли участие 510 человек в возрасте от 18 до 86 лет (медиана возраста составила 42 [28;57] года), из них – 324 женщины и 186 мужчин. Гендерное распределение в отдельных городах значимо не различалось (табл. 1).

Во время скрининга при первом измерении регистрировалось более высокое АД («эффект белого халата»), снижение САД при повторных измерениях составило в среднем 3,1 мм рт.ст., ДАД – 1,5 мм рт.ст. При первом измерении уровня АД повышенные значения были зафиксированы у 32% участников (100 женщин против 64 мужчин), при втором – у 27% (83 женщины против 53 мужчин), при третьем – у 24% (71 женщина против 52 мужчин). При оценке среднего арифметического повышенное АД на момент скрининга было выявлено у 24% участников (76 женщин, 45 мужчин) без значимой процентной разницы между полами [7]. Частота выявления повышенного АД среди лиц с ранее зарегистрированным повыше-

Table 1. Territorial distribution of screening participants
Таблица 1. Территориальное распределение участников скрининга

Город	Число участников	Из них		Возраст, лет (Me)
		женщины	мужчины	
Домодедово	282	174	108	40 [27,25; 55]
Балашиха	59	38	21	41 [26,5; 53]
Мытищи	57	39	18	46 [30; 54]
Солнечногорск	68	46	22	51,5 [35; 61,3]
Клин	44	29	15	42,5 [26,8; 59,3]
Всего	510	326	184	42 [28; 57]

нием АД (отсутствие или недостаточная эффективность антигипертензивной терапии) и без диагноза АГ (подозрение на АГ) представлена на рис. 1.

Из 121 участников с повышенным АД у 23 человек ранее не определялось повышенное АД и не диагностировалась АГ. Среди 201 участника с ранее регистрировавшимся повышением АД антигипертензивные препараты получали только 116 человек, и контроль АД был недостаточно эффективным (повышенное АД при скрининге) в половине случаев приема антигипертензивных препаратов (табл. 2).

394 человека из числа участников сообщили, что не принимают антигипертензивные препараты. Распределение АД по возрастам среди этой подгруппы соответствовало результатам исследований, согласно которым уровни САД и ДАД имеют разные возрастные тенденции [3]. В глобальном исследовании лиц, не получавших антигипертензивную терапию, уровень САД линейно нарастал с возрастом, при этом среднее САД у женщин старше 80 лет превышало среднее САД у мужчин того же возраста. ДАД имело характер инвертированной U-кривой с пиком, приходящимся на 50-55 лет, с более низкими уровнями ДАД у женщин по сравнению с мужчинами вплоть до 80 лет, когда показатели становились практически равными. В дан-

ной выборке среди лиц, не получающих антигипертензивную терапию, наблюдалась схожая картина, с менее значимой гендерной разницей АД, что обусловлено меньшим количеством участников, особенно, в возрасте старше 80 лет.

Анализ пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

60 участников сообщили о достоверно перенесенном ИМ/инсульте или ранее диагностированном СД2, что позволяет отнести их в категорию очень высокого сердечно-сосудистого риска, поэтому отсутствие регулярного контроля АД у данных пациентов указывает на недостатки диспансерного наблюдения.

Инфаркт миокарда и инсульт

21 участник имел в анамнезе перенесенный ИМ и/или инсульт. Из 17 человек с ИМ (из них трое перенесли инсульт) 8 пациентов принимали антигипертензивные препараты, и у 4 было зарегистрировано повышенное АД. Все лица с перенесенным ИМ на момент скрининга не курили, что, безусловно, является положительным фактом; 4 участника регулярно принимали алкоголь; 7 опрошенных подтвердили факт перенесенного инсульта: из них у 5 имелось морбидное ожирение, повышенное АД при скрининге было зарегистрировано у четверых. Большинство не курили и не принимали алкоголь регулярно, т.е. не имели дополнительных факторов риска.

Сахарный диабет 2 типа

В представленной выборке 8% участников (31 женщин и 9 мужчин) сообщили о наличии ранее диагностированного СД2; частота СД2 закономерно нарастала при наличии избыточного веса (7% от всех участников с индексом массы тела [ИМТ] 25,0-29,9 кг/м²) и ожирением (20% от всех участников с ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) по сравнению с нормальным весом

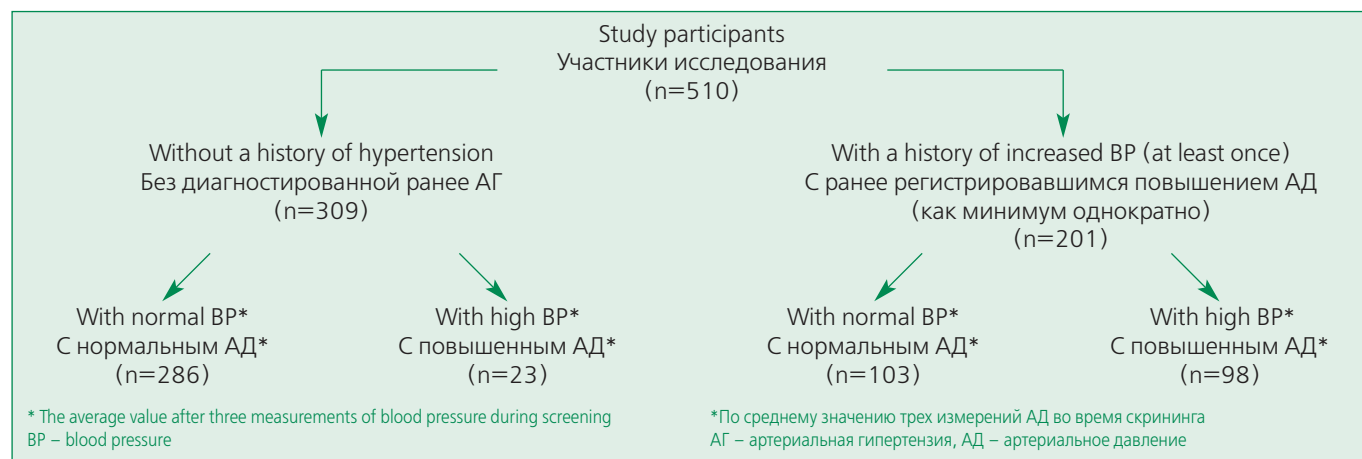


Figure 1. The distribution of participants depending on the blood pressure level

Рисунок 1. Структура распределения обследованных в зависимости от уровня АД

Table 2. Distribution of participants in towns depending on the presence of high blood pressure and antihypertensive treatment

Таблица 2. Распределение участников по наличию повышенного АД и приему антигипертензивных препаратов в городах

Параметр	Домодедово	Балашиха	Мытищи	Солнечногорск	Клин	Всего
Частота повышенного АД среди участников без ранее регистрировавшихся повышений АД, n (%)	16 (9)	1 (2)	2 (6)	3 (10)	1 (4)	23 (7)
Прием антигипертензивных препаратов среди участников с ранее регистрировавшимся повышением АД, n (%)	77 (42)	9 (23)	12 (35)	4 (14)	14 (58)	116 (27)
Отсутствие повышенного АД среди участников, принимающих антигипертензивные препараты, n (%)	45 (58)	6 (67)	7 (58)	0	2 (14)	60 (52)

(2%). Частота выявления повышенного АД у пациентов с СД2 составила 45%, совпадая с данными Федерального регистра сахарного диабета, согласно которым АГ выявляется в 41% случаев СД2 [8].

Факторы риска

• **Избыточная масса тела и ожирение.** В скрининге приняли участие 43% лиц с нормальной массой тела, 33% – с избыточной массой тела и 24% с ожирением, определенными по ИМТ (рис. 2). Медиана ИМТ составила 26 [23;30] кг/м². Избыточная масса тела и ожирение чаще встречались у женщин – 57% и 74%, соответственно. Распространенность АД нарастала с ростом ИМТ – 8%, 28% и 55% в группах нормального веса, избыточной массы тела и ожирения, соответственно. Наибольшая частота повышенного АД приходилась на мужчин с ожирением – 55%.

• **Курение.** 163 респондентов (32%) подтвердили информацию о курении на данный момент. Наиболее часто АГ встречалась у курящих мужчин – 30%, однако общая распространенность АГ не имеет значимых

отличий среди курящих и некурящих (прекративших курить) – 26% и 23%.

• **Потребление алкоголя.** 191 опрошенный (37%), из них 52% мужчин и 17% женщин сообщили о потреблении алкоголя один или несколько раз в мес.

Обсуждение

Результаты проведенного скрининга отражают потери эффективности, которые происходят на каждом этапе диагностики и лечения АГ. Как и при любом скрининге АД, происходящем одномоментно, существует вероятность возникновения ложноположительных результатов. Однако даже если процент верно идентифицированных случаев АГ достигал всего половины, только в данной выборке было выявлено около 10 человек, не осведомленных о наличии у них АГ.

В проведенном скрининге приняли участие больше женщин (64% участников), чем мужчин, что косвенно подтверждает меньшую обеспокоенность мужчин собственным здоровьем, в том числе, контролем АД. Можно было бы предположить, что мужчины, наобо-

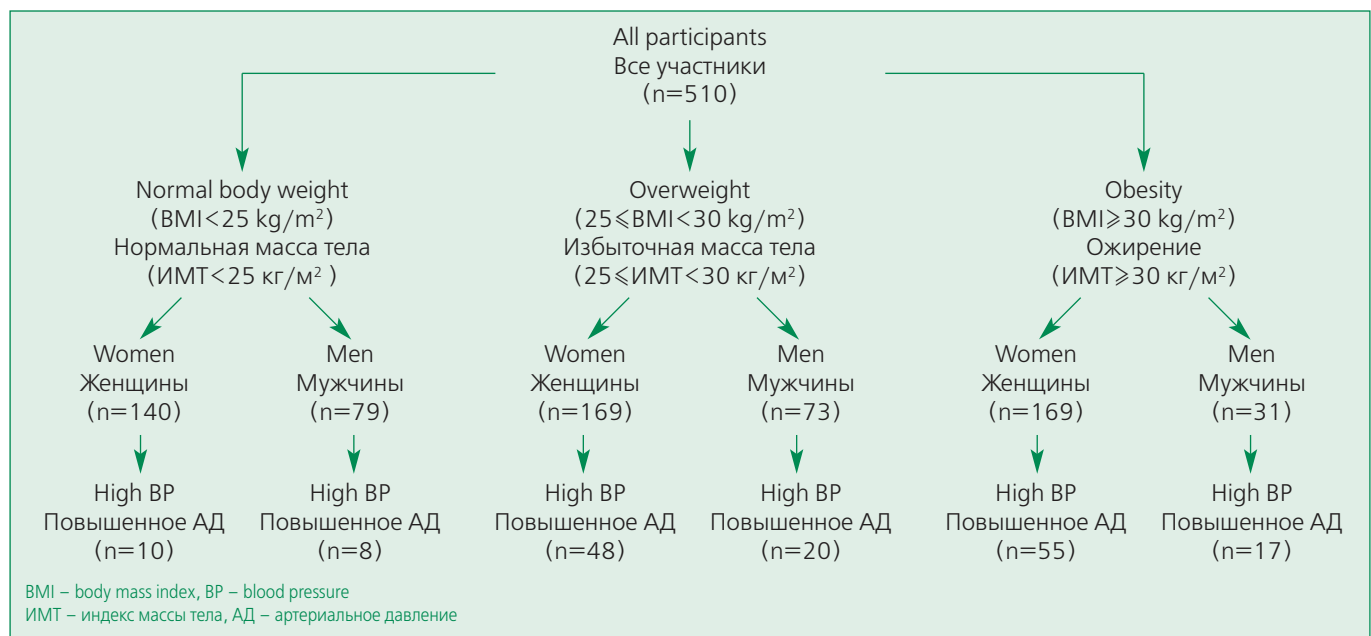


Figure 2. The distribution of study participants depending on overweight and obesity

Рисунок 2. Распределение участников исследования в зависимости от избыточной массы тела и ожирения

рот, чаще измеряли АД и в связи с этим не подходили для скрининга, однако гендерный состав обращающихся к волонтерам, в том числе, с более регулярным контролем АД, сохранял перевес в сторону женщин.

Доля повышенного АД по результатам измерений составила 24%. Однако общая доля лиц с вероятной АГ (указавших на повышение АД в анамнезе и/или имевших повышенное АД при текущем скрининге) составила 44% (224 участника) от общего числа, что приближено к распространенности АГ в ЭССЕ-РФ [3]. При делении лиц с выявленным повышением АД по возрастным группам доля повышенного АД была выше среди мужчин трудоспособного возраста и женщин старше трудоспособного возраста, что также соответствует данным эпидемиологических исследований [3].

Среди участников отмечался высокий уровень поведенческих факторов риска – по результатам краткого опроса курят 32%, принимают алкоголь 37% участников, с преобладанием мужчин. Оценка уровня депрессии, имеющей большее значение для женской популяции, в скрининг не включалась. Ожирение и избыточный вес превышали по суммарной частоте табакокурение и употребление алкоголя вместе взятые. Доля мужчин и женщин с нормальной массой тела составляла по 43%, среди женщин преобладало выраженное ожирение, а среди мужчин – избыточный вес.

По результатам скрининга у 7% от числа участников, сообщивших об отсутствии повышений АД ранее, было выявлено повышенное АД. Доля кажется небольшой, однако добровольность скрининга обуславливала снижение репрезентативности выборки.

Измерение АД – это простейший метод диагностики, доступный и рекомендуемый для самостоятельного применения, однако ни один из опрошенных не контролировал АД в течение последнего года. На пути к эффективной своевременной диагностике АГ приходится преодолевать много препятствий, один из которых – сознательное или подсознательное нежелание здоровых людей выявлять у себя болезнь. Поэтому измерение АД включено в стандарты врачебных осмотров и повторяется при каждом осмотре, а вклад врача в формирование у пациента ответственности за свое здоровье остается чрезвычайно высоким. По этим же причинам важную роль играют профилактические осмотры и диспансеризация.

Из 201 человека с ранее регистрировавшимся повышением АД охват антигипертензивной терапией составлял 42%, у половины из которых не достигаются целевые цифры АД, что косвенно свидетельствует о недостаточной эффективности диспансерного наблюдения, низкой приверженности к назначенному лечению, и требует внесения изменений в назначенную схему лечения АГ.

В группе лиц, сообщивших о зарегистрированном в анамнезе повышении АД, но не принимавших антигипертензивные препараты, у 43 человек трудоспособного возраста без анамнеза сердечно-сосудистых событий были определены уровни АД в пределах 100-137/60-89 мм рт.ст. Поскольку опросник не предусматривал вопроса о количестве зарегистрированных повышений АД, можно предположить имеющуюся начальную стадию АГ, или ситуационные единичные повышения АД в молодом возрасте. В любом случае, этим участникам показана врачебная консультация и обучение самоконтролю АД.

Факт отсутствия регулярного контроля АД у 60 участников с очень высоким сердечно-сосудистым риском указывает на недостаточный охват населения мероприятиями, направленными на выявление факторов риска ССЗ. Также обращает на себя внимание ситуация с СД2. Распространенность СД2 среди респондентов скрининга составила 8%. Полученная частота значимо выше, чем в исследовании NATION, и приближена к данным скрининга населения Московской области от 2013 г. [9]. Помимо 40 участников с верифицированным СД2 40 участников с ИМТ ≥ 25 кг/м² на вопрос о наличии диабета не смогли дать определенный ответ. Если вспомнить, что около половины случаев СД2 в NATION не было диагностировано до момента исследования, и предположить, что истинная частота СД2 в выборке может приближаться к 16%, то рост заболеваемости СД2 превышает прогнозные данные и также требует повышения охвата населения активным скринингом на уровень гликемии. Согласно данным российского исследования NATION (2013-2015 гг.) распространенность СД2 в России среди лиц от 20 до 79 лет составила 5,4%, не демонстрируя различий между полами после внесенной поправки на более старший возраст женской части выборки. Исходная распространенность СД 2 типа в NATION была выше у женщин, нежели у мужчин (6,1% против 4,7%, $p < 0,001$), в то время как предыдущие исследования продемонстрировали большую частоту СД2 среди мужского населения [10].

Во время проведения скрининга всем обследованным были даны рекомендации по соблюдению здорового питания и коррекции факторов риска, а пациентам с повышенным АД – дополнительные рекомендации по самоконтролю АД и необходимости консультации специалиста. Как и при любом скрининге АД, происходящем одномоментно, существует вероятность возникновения ложноположительных результатов, однако даже если процент верно идентифицированных случаев АГ достигал всего половины, только в нашей выборке было выявлено 10 человек, не осведомленных о наличии у них повышенного АД.

Заключение

Задачей здравоохранения является развитие и усиление как первичной, так и вторичной профилактики. Необходимо, чтобы диспансеризация, как и диспансерное наблюдение, преобразовались в четкую систему наблюдения за состоянием здоровья не только отдельных здоровых, но и больных граждан. Отлаженная преемственность мероприятий в рамках диспансеризации и диспансерного наблюдения будет способствовать раннему выявлению лиц, входящих в группы риска, и

больных граждан для более полного охвата и более качественного оказания помощи. Большое внимание должно уделяться формированию здорового образа жизни, отказу от курения и употребления алкоголя.

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. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
2. Beaney T., Schutte A.E., Tomaszewski M. et al. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health*. 2018;6:736-43. doi:10.1016/S2214-109X(18)30259-6.
3. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-ПФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
4. Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S. et al. A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: The Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388:2287-712. doi:10.1016/S0140-6736(16)31134-5.
5. Lu J., Lu Y., Wang X. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). *Lancet*. 2017;390:2549-58. doi:10.1016/S0140-6736(17)32478-9.
6. May Measurement Month. [cited by Apr 4, 2019] Available from: http://maymeasure.com/wp-content/uploads/2018/02/MMM_A5PromotionalFlyer_PrintReadyENGLISH.pdf.
7. Maurer J., Ramos A. One year routine opportunistic screening for hypertension in formal medical settings and potential improvements in hypertension awareness among older persons in developing countries: evidence from the study on global ageing and adult health (SAGE). *Am J Epidemiol*. 2015;181(3):180-4. doi:10.1093/aje/kwu339.
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: a clinical and statistical report based on data from the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2017;20(1):13-41 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный Диабет. 2017;20(1):13-41]. doi:10.14341/DM8664.
9. Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Rudakova O.G. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and its complications among the population of Moscow Region - a cross-sectional epidemiological study. *Diabetes*. 2013;4:6-10 (In Russ.) [Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Рудакова О.Г. и др. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его осложнений среди населения Московской области (данные одномоментных эпидемиологических исследований). Сахарный Диабет. 2013;4:6-10]. doi:10.14341/DM201346-10.
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes*. 2016;19(2):104-12 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный Диабет. 2016;19(2):104-12]. doi:10.14341/DM2004116-17.

About the Authors:

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

Ruslan N. Shepel – MD, Head of Department of Management and Analysis of Medical Care; Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity; Assistant Director for Regional Development, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Ekaterina S. Ivanova – MD, PhD, Head of Department of Secondary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases and Federal Health Center, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Elena S. Bulgakova – MD, Head Assistant, Department of Management and Analysis of Medical Care; Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Linar M. Zhamalov – MD, Head of Telemedicine Technology Development Group, Department of Management and Analysis of Medical Care, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yuriy D. Shalyagin – Chief of Medical Prevention Department, Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation

Anton V. Kutcher – Analyst, Telemedicine Technology Development Group, Department of Management and Analysis of Medical Care, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Stanislav A. Vernadskiy – Analyst, Human Resources Policy Analysis Group, Department of Management and Analysis of Medical Care, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

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

Шепель Руслан Николаевич – руководитель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи; н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения; помощник директора по региональному развитию, НМИЦ ПМ

Иванова Екатерина Сергеевна – к.м.н., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний и Федерального Центра здоровья, НМИЦ ПМ

Булгакова Елена Сергеевна – зам. руководителя, отдел организационно-методического управления и анализа медицинской помощи; м.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

Кабурова Анастасия Николаевна – м.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

Жамалов Линар Маратович – руководитель группы по развитию телемедицинских технологий, отдел организационно-методического управления и анализа медицинской помощи, НМИЦ ПМ

Шалягин Юрий Дмитриевич – зав. отделом филиала по медицинской профилактике, Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации

Кутчер Антон Викторович – аналитик, группа по развитию телемедицинских технологий, отдел организационно-методического управления и анализа медицинской помощи, НМИЦ ПМ

Вернадский Станислав Александрович – аналитик, группа по анализу кадровой политики, отдел организационно-методического управления и анализа медицинской помощи, НМИЦ ПМ

Цены на сердечно-сосудистые лекарственные препараты как показатель доступности лекарств для их рационального использования

Чинара Маратовна Раззакова*, Лилия Евгеньевна Зиганшина

Научно-образовательный центр доказательной медицины «Кокрейн Россия», Казанский (Приволжский) федеральный университет
Россия, 420008, Республика Татарстан, Казань, Кремлевская, 18

Цель. Сравнительный анализ цен на лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в 2011 и 2015 гг. для оценки их физической и ценовой доступности как основы рациональной фармакотерапии.

Материал и методы. Мы провели сравнительный анализ цен на лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2011 и 2015 гг. в городе Казань с использованием методологии Всемирной организации здравоохранения и Международной неправительственной организации «Программа действий за здоровье и здравоохранение» (Health Action International, HAI) и (ВОЗ/HAI) для оценки доступности лекарств и обеспечения их рационального использования. Выявили наличие и цены 71 наименования лекарств в государственных и частных аптеках Казани и закупочные цены на эти же лекарства в стационарах. Также провели фармакоэкономическую оценку прямых затрат пациентов на лекарства для лечения артериальной гипертензии в 2015 г. Для каждого наименования изучили цены на оригинальный брендовый препарат и его дженерический аналог по наименьшей цене. Цены на препараты сравнивали с международными референтными ценами за 2010 и 2015 гг. из Международного указателя цен на лекарства организации «Науки управления для здравоохранения» (Management Sciences for Health) и выражали в медианах отношение цен к референтным. Запись и анализ проводили с помощью стандартизированной MS Excel Рабочей Книжки по методологии оценки доступности и ценообразования лекарственных средств ВОЗ/HAI.

Результаты. Цены на дженерические препараты как в государственном, так и в частном секторах в 2015 г. снизились по сравнению с референтными ценами в 2011 г. В 2011 г. одна треть препаратов была закуплена в виде оригинальных брендов, а в 2015 г. почти все лекарственные препараты были закуплены в виде дженериков с четырехкратным снижением цен. В 2015 г. в зависимости от выбора препарата стоимость годового курса монотерапии артериальной гипертензии варьировала от 208 до 28105 руб.

Заключение. За пять лет, с 2011 г. к 2015 г. в целом произошло снижение цен относительно референтных на дженерические препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Для обеспечения рациональной фармакотерапии необходимы дополнительные исследования цен и фармакоэкономические анализы с учетом меняющихся цен на фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: цены на лекарства, доступность лекарственных средств, закупочная цена, аптека, ВОЗ/HAI.

Для цитирования: Раззакова Ч.Р., Зиганшина Л.Е. Цены на сердечно-сосудистые лекарственные препараты как показатель доступности лекарств для их рационального использования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):215-223. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-215-223

Cardiovascular medicine prices as an indicator of access to medicines and their rational use

Chinara M. Razzakova*, Liliya E. Ziganshina

Research and Educational Centre for Evidence-Based Medicine "Cochrane Russia" Kazan Federal University
Kremlyovskaya ul. 18, Kazan, Republic of Tatarstan, 420008 Russia

Aim. To perform a comparative analysis of cardiovascular medicine prices in 2011 and 2015 and to assess their availability and affordability as a basis for rational pharmacotherapy.

Material and methods. We conducted a comparative analysis of prices for cardiovascular medicines in 2011 and 2015 in Kazan using the World Health Organization and Health Action International (WHO/HAI) methodology, to assess medicines' availability and affordability to ensure their rational use. We studied availability and prices of 71 cardiovascular medicines in public and private pharmacies of the city of Kazan and analyzed procurement prices of these medicines in hospitals. Also we performed pharmacoeconomic cost-minimisation analysis for arterial hypertension pharmacotherapy in 2015. For each medicine, we analyzed the prices for the original brand drug and its lowest-priced generic. We compared medicine prices with international reference prices of 2010 and 2015, delivered by the Management Sciences for Health, by expressing them as median price ratio. Recording and analysis were performed using the standardized MS Excel WHO/HAI Workbook.

Results. The prices of generic medicines, both in the public and private sectors, decreased relative to reference prices in 2015 compared to 2011. In 2011 one third of the medicines were purchased as original brands and in 2015 almost all medicines were procured as generics with a fourfold decrease in prices. In 2015, depending on the choice of the medicine the annual course of monotherapy of hypertension varied from 208 to 28105 rubles.

Conclusion. Over the five years from 2011 to 2015, there was a general trend of price reduction for generic products relative to reference prices for cardiovascular medicines. But in order to provide rational pharmacotherapy, additional price studies and pharmacoeconomic analyzes are needed, taking into account the changing prices on the pharmaceutical market.

Keywords: medicine prices, availability of medicines, procurement price, pharmacy, WHO/HAI.

For citation: Razzakova C.M., Ziganshina L.E. Cardiovascular medicine prices as an indicator of access to medicines and their rational use. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):215-223. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-215-223

Received / Поступила: 17.12.2018

Accepted / Принята в печать: 28.02.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
chinara345@mail.ru

Быстрорастущие расходы на здравоохранение и высокие цены на лекарства вызывают беспокойство во всем мире, особенно, в странах, где пациентам приходится платить полную стоимость лекарств. Активно изучается вопрос доступности лекарств [1-5], так исследование по оценке доступности лекарств, проведенное в странах с низким и средним уровнем дохода выявило, что 1/3 населения всего мира не имеют доступа к основным лекарствам, цены на оригинальные препараты превышают на 152-300% цены на их дженерические аналоги, а розничная наценка на лекарства в частных аптеках достигает 552% [1,4]. Высокие цены и отсутствие регулярного доступа к лекарственным средствам остается одной из основных проблем глобального здравоохранения, что препятствует рациональной фармакотерапии [6].

В 2009-2011 гг. правительством Российской Федерации активно принимались меры по повышению доступности лекарств, а также по поддержке отечественного фармацевтического производства в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» [7]. Изучение изменения цен на лекарства на фармацевтическом рынке в период реализации программ дает возможность оценить результативность принятых мер для развития производства более дешевых дженериков. Результаты сравнительного анализа цен на лекарства могут служить важным инструментом для научного анализа и обоснования мер по совершенствованию механизмов ценообразования и системы здравоохранения в целом.

Для изучения изменений и качественного сравнения данных по ценам за разные периоды в различных странах Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная неправительственная организация «Программа действий за здоровье и здравоохранение» (Health Action International, HAI) разработали совместный проект WHO/HAI (World Health Organisation – Health Action International, ВОЗ/HAI) по изучению цен и ценообразования на основные лекарства ВОЗ [8]. С использованием методологии ВОЗ/HAI по всему миру специалисты проводят исследования, которые показывают различие цен и доступности лекарств в зависимости от сектора здравоохранения и фармакотерапевтической группы лекарств, что способствует прояснению ситуации с ценами и разработке рекомендаций для проведения вмешательств по повышению доступности лекарств [1-5]. Так, недавно было проведено исследование в 18 странах пяти континентов (в России оно не проводилось), которое показало физическую и ценовую недоступность кардиоваскулярных лекарств в большинстве изученных стран [9]. Необходимо отметить, что это исследование

было проведено при участии фармацевтических производителей, естественно заинтересованных в увеличении потребления лекарств во всех странах, и использовало методологию, подобную методологии ВОЗ/HAI, но не оригинальную. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются глобальной проблемой и причиной 17 млн смертей ежегодно, что составляет 31% всех случаев смертей в мире, а 80% всех летальных исходов при болезнях системы кровообращения приходится на развивающиеся страны [10]. В 2011 и 2015 гг. мы воспроизвели оригинальную рекомендованную методологию ВОЗ/HAI при исследовании цен на лекарства, входящих в «Перечень основных лекарств ВОЗ» и «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (ЖНВЛП), которое показало снижение цен на лекарства в 1,5-3 раза в 2015 г. по сравнению с 2011 г. в городе Казань [11]. Позднее, в 2017 г. в регионах России международный коллектив авторов выполнил исследование доступности 25-ти наиболее часто назначаемых лекарств для лечения ССЗ, в основном, входящих в перечень основных лекарств ВОЗ и ЖНВЛП. Авторы использовали методологию, модифицированную ими в соответствии с задачами исследования, но подобную оригинальной методологии ВОЗ/HAI [12]. Однако для лечения ССЗ необходим широкий арсенал лекарственных средств, многие из которых не входят в эти перечни, поэтому также крайне важно изучать изменения цен во времени для оценки эффективности мер лекарственной политики по повышению доступности лекарств и снижению цен на лекарства для граждан страны.

В связи с этим целью нашего исследования было проведение сравнительного анализа цен на лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в 2011 и 2015 гг. с использованием оригинальной методологии ВОЗ/HAI для оценки их физической и ценовой доступности как основы рациональной фармакотерапии. Такие исследования в нашей стране ранее выполнены не были.

Материал и методы

Выбор лекарственных средств. Разработан список из 71 наименования лекарств, отобранных на основе важности бремени ССЗ на национальном уровне, из них 26 входили в Российский перечень ЖНВЛП [13]. Изучены цены на все эти лекарственные средства в конкретной, заранее заданной лекарственной форме и дозировке. Для каждого исследуемого наименования регистрировали цены и физическое наличие оригинального бренда (ОБ) и его дженерика по наименьшей цене (ГНЦ) на день исследования.

Алгоритм разработки перечня лекарственных средств для исследования. В соответствии с мето-

логией ВОЗ/НАИ мы включали 14 лекарственных средств международного и 16 – национального (российского) списка, а также 65 дополнительных лекарств по важности бремени болезни – лекарственные средства для лечения ССЗ, итого 95 международных непатентованных наименований.

В настоящей статье мы представляем результаты, полученные только по сердечно-сосудистым лекарствам, исключив из итогового перечня антибактериальные, противоэпилептические и прочие лекарства. Конечное число анализируемых лекарств составило 71 наименование, которые представлены в приложении с указанием лекарственных форм и дозировок.

Сбор и ввод информации. Сбор и обработку информации проводили согласно методологии ВОЗ/НАИ [8, 11]. Отпускные (розничные) цены на препараты собирали в государственных и частных аптеках (по пять аптек в каждом секторе) Казани в 2011 и 2015 гг. Закупочные цены государственного сектора были получены от аптечной службы государственных учреждений здравоохранения по территории Республики Татарстан (стационарные лекарственные средства для больниц). Собранную информацию по ценам вводили в стандартизированную Рабочую Книгу (Workbook) на базе программы MS Excel методом двойной записи в целях исключения ошибки. Рабочая Книга была предоставлена экспертом и координатором по вопросам ценообразования лекарств ВОЗ/НАИ Маргарет Ювен (PhD), которая работала над ее разработкой и усовершенствованием действующей методологии ВОЗ/НАИ.

Алгоритм отбора аптек для исследования. Согласно методологии ВОЗ/НАИ для исследования необходимо в случайном порядке отобрать по 5 государственных и частных аптек в столице страны (региона) и каждом отобранном районе исследования. Для отбора аптек мы использовали метод случайных чисел, генерированных компьютером. В настоящей статье мы приводим результаты, полученные в 10 аптеках города Казани: 5 частных и 5 государственных из всех районов Казани.

Статистический анализ. В соответствии с методологией ВОЗ/НАИ цены для конечного потребителя и закупочные цены регистрировали в местных денежных единицах (рубли) и представляли в виде медиан отношения цен к референтным (МОЦР).

МОЦР – медиана отношения цен к референтным, или медиана частного от деления местных цен на международную референтную цену:

$ОЦР = \text{местная цена в рублях} / \text{международная референтная цена в рублях}$.

МОЦР рассчитывается автоматически с помощью Рабочей Книги путем деления местной цены на международную референтную цену (конвертированную в

рубли по курсу доллара на момент исследования) для каждого исследуемого препарата, с последующим расчетом медианы этого отношения и диапазона вариаций цен в виде межквартильного размаха – диапазон между 25-м и 75-м перцентилями. Международные референтные цены использовали за 2010 и 2015 гг. из Международного указателя цен лекарств организации Management Sciences for Health (MSH, www.msh.org). Расчет МОЦР проводили, если лекарственное средство было обнаружено в четырех и более аптеках.

Таким образом, если величина МОЦР=1, то местная цена эквивалентна референтной цене, а если МОЦР=2 – то местная цена в два раза выше референтной цены. В соответствии с методологией ВОЗ/НАИ считается, что если величина МОЦР $\leq$ 1, то цены являются приемлемыми.

Для выявления значимости различий между медианными показателями применяли *h*-критерий Краскела-Уоллиса, статистически значимыми считали различия показателей при уровне $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Origin Pro 2016.

Фармакоэкономический анализ прямых затрат на лекарственную терапию артериальной гипертензии в 2015 г. Для расчета прямых затрат на фармакотерапию артериальной гипертензии (АГ) мы использовали формулу расчета номинальных затрат на годовой курс фармакотерапии по формуле:

$$\text{Cost(Th)t} = \text{Price(Th)t} \times D(\text{Th)t} \times T(\text{Th}),$$

где: Cost (Th)t – затраты на курс лечения, рассчитанные по лекарственной форме, руб.; Price(Th)t – средняя стоимость единицы лекарственной формы (таблетка, капсула), руб.; D(Th)t – разовая доза лекарственного средства, единиц лекарственной формы; T(Th) – продолжительность курса – один год [14].

Результаты

1. Цена для конечного потребителя/пациента

МОЦР ОБ и дженериков как в государственном, так и в частном секторах имели тенденцию к снижению в 2015 г. по сравнению с 2011 г., но статистически значимое снижение цен выявили только на дженерические препараты.

Так, МОЦР ОБ изменилась с 13,28 до 12,57 – в государственном, и с 12,4 до 10,98 – в частном секторах, изменение не было статистически значимым ($p > 0,05$). Вместе с тем в 2011 г. и в 2015 г. наиболее низкие и высокие показатели МОЦР были зафиксированы для одних и тех же лекарств. Среди ОБ наиболее близкими к референтным ценам (с минимальным значением МОЦР) были цены на фуросемид 10 мг/мл, найденные в частных аптеках как в 2011 г., так и в 2015 г. (МОЦР=3,95 и 1,97, соответственно). Наиболее

Table 1. Median price-to-reference ratio: comparison of final prices for the consumer in the public sector with international reference prices

Таблица 1. Медиана отношения цен к референтным: сравнение конечных цен для потребителя в государственном секторе с международными референтными ценами

Государственный сектор	2011 г.		2015 г.	
	ОБ	ГНЦ	ОБ	ГНЦ
МОЦР	13,28 [11,23-17,36]	2,17 [1,09-4,37]	12,57 [10,52-31,43]	1,38 [0,82-2,63]
Минимум	6,00	0,11	5,59	0,22
Максимум	66,88	57,47	62,84	5,11
Число лекарств	10	38	8	34
Данные представлены в виде Ме [25-75%]				
ОБ – оригинальный бренд; ГНЦ – дженерик по наименьшей цене; МОЦР – медиана отношения цен к референтным				

Table 2. Median price-to-reference ratio: comparison of final consumer prices in the private sector with international reference prices

Таблица 2. Медиана отношения цен к референтным: сравнение конечных цен для потребителя в частном секторе с международными референтными ценами

Частный сектор	2011 г.		2015 г.	
	ОБ	ГНЦ	ОБ	ГНЦ
МОЦР	12,4 [9,47-17,58]	2,79 [1,36-5,35]	10,98 [8,14-13,39]	2,40 [0,82-3,9]
Минимум	3,95	0,16	1,97	0,21
Максимум	27,35	28,5	14,91	7,27
Число лекарств	12	30	10	32
Данные представлены в виде Ме [25-75%]				
ОБ – оригинальный бренд; ГНЦ – дженерик по наименьшей цене; МОЦР – медиана отношения цен к референтным				

высокие значения МОЦР в эти годы были у амлодипина 10 мг, обнаруженного в государственном секторе (МОЦР = 66,88 и 62,84, соответственно).

Наиболее заметное статистически значимое снижение цен произошло на дженерические препараты в государственном секторе (снижение МОЦР от 2,17 к 1,38, $p < 0,05$). Так, если в государственном секторе цены на самые дешевые дженерики в 2011 г. были более чем в 2 раза выше референтных, то в 2015 г. они приблизились к референтным, то есть, стали приемлемыми в соответствии с рекомендациями ВОЗ/НАИ (табл. 1). Цены на дженерические препараты в частном секторе были выше, чем в государственном, здесь выявили снижение цен на 14% в сравнении с 2011 г. (снижение МОЦР от 2,79 к 2,4, $p < 0,05$).

Самое большое снижение цен (в 3-9 раз) в обоих секторах было отмечено среди следующих дженерических препаратов: ацетилсалициловая кислота 100 мг, дигоксин 0,25 мг, гидрохлоротиазид 25 мг, изосорбида моонитрат 20 мг, нифедипин 10 мг и симвастатин 40 мг.

Из табл. 1 и 2 видно, что минимальные цены на самые дешевые дженерики, как в государственном, так и в частном секторах в 2015 г. были выше, чем в 2011 г., но не превышали референтные цены, а максимально высокие цены на препараты (и ОБ, и ГНЦ),

наоборот, были ниже в 2015 г. по сравнению с 2011 г., но существенно превышали референтные цены. К примеру, в 2011 г. самая высокая цена на ГНЦ среди дженериков, обнаруженных в государственном секторе, превышала референтные цены в 57 раз, а в 2015 г. – в 5 раз.

Но в 2015 г. цены снизились не на все дженерики по сравнению с 2011 г., так, обнаружено, что цены на 5 ГНЦ повысились в обоих секторах, на 4 – в государственном и еще на 2 – в частном секторе (табл. 3).

В государственных аптеках отметили заметное повышение цен на амлодипин в дозировках 5 мг (увеличение МОЦР в 5 раз) и 10 мг (увеличение МОЦР в 2 раза). Наибольшее повышение МОЦР в частных аптеках было зафиксировано на изосорбида динитрат 10 мг (в 16 раз) и эналаприл 20 мг (в 9 раз).

2. Закупочная цена

В 2011 г. из 71 наименования лекарственных средств закупки для стационаров осуществляли по 42 позициям: по 31-й позиции закупки были осуществлены в виде дженериков, и по 11-ти – в виде ОБ. Их МОЦР составила 3,08 [1,16-5,66] и 12,4 [5,71-15,96], соответственно, то есть, имело место практически 3-кратное и 12-кратное превышение международных

Table 3. Medians of the ratio of prices to reference prices for generics at the lowest price, for which there was no decrease in prices in 2015 compared to 2011 and the increase in prices

Таблица 3. Медианы отношения цен к референтным для дженериков по наименьшей цене, на которые не произошло снижения цен в 2015 г. в сравнении с 2011 г., и прирост цен

Название препарата	Государственный сектор			Частный сектор		
	МОЦР 2011	МОЦР 2015	МОЦР 15 / МОЦР 11	МОЦР 2011	МОЦР 2015	МОЦР 15 / МОЦР 11
Амлодипин 5мг	0,86 [0,85-0,86] n = 5	4,17 [3,24-4,67] n = 5	5	--	--	--
Амлодипин 10мг	2,17 [2,70-2,73] n = 5	4,22 [3,69-5,41] n = 5	2	--	--	--
Атенолол 50мг	1,60 [1,52-1,63] n = 5	2,63 [2,1-3,47] n = 5	2	1,39 [1,14-2,07] n = 5	3,77 [3,69-3,9] n = 4	3
Глицерил тринитрат 0,5 мг	0,18 [0,18-0,18] n = 5	0,22 [0,21-3,47] n = 4	1	0,20 [1,9-0,23] n = 5	0,21 [0,2-0,24] n = 4	1
Изосорбида динитрат 10	--	--	--	0,16 [0,15-0,31] n = 5	2,54 [1,93-2,63] n = 5	16
Каптоприл 25мг	0,56 [0,54-0,60] n = 5	0,85 [0,77-0,9] n = 5	2	--	--	--
Лизиноприл 20 мг	2,03 [2,01-2,03] n = 5	2,72 [2,05-2,76] n = 5	1	1,73 [1,6-1,89] n = 5	3,67 [2,16-4,28] n = 5	2
Нифедипин 20 мг	3,16 [3,13-3,19] n = 5	3,53 [3,49-3,58] n = 5	1	--	--	--
Эналаприл 5 мг	1,08 [1,06-1,17] n = 5	1,50 [1,36-1,8] n = 5	1	5,63 [2,73-6,02] n = 5	5,93 [5,03-5,93] n = 5	1
Эналаприл 10 мг	--	--	--	1,79 [1,56-1,83] n = 5	3,87 [3,14-4,52] n = 4	2
Эналаприл 20 мг	0,79 [0,78-0,82] n = 5	1,22 [1,14-1,32] n = 5	2	0,74 [0,66-0,75] n = 5	6,65 [6,53-6,65] n = 5	9

Прирост цен представлен в размах (во сколько раз) с округлением по правилам округления ($p < 0,05$)

ГНЦ – дженерик по наименьшей цене; n-число аптек, в которых найдено лекарство; МОЦР – медиана отношения цен к референтным с указанием 25-го и 75-го перцентилей

референтных цен. В 2015 г. мы собрали данные по закупкам 22 препаратов, из них 1 препарат закупали в виде ОБ, а остальные – в виде дженериков. В 2015 г. МОЦР дженерических препаратов составила 0,77 [0,22-2,39] и 1,95 – для единственного ОБ, что отражает снижение закупочных цен в 4 раза для дженериков, и более чем в 6 раз – для ОБ ($p < 0,05$), и, следовательно, экономическую эффективность закупок в 2015 г.

3. Фармакоэкономический анализ прямых затрат на лекарственную терапию артериальной гипертензии в 2015 г.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) для стартовой фармакотерапии используют 5 групп препаратов: тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [15]. Они в равной степени подходят для начального медикаментозного лечения АГ в виде монотерапии и в комбинации между собой

в зависимости от тяжести заболевания. С учетом снижения цен на лекарства в 2015 г. относительно референтных была подсчитана стоимость годового курса лечения препаратами этих групп. В зависимости от выбора препарата стоимость годового курса монотерапии АГ варьировала от 208 до 28105 руб.

В группе диуретиков годовой курс лечения дженериком индапамида 2,5 мг, купленным в государственном секторе, обходился больным в 26 раз дешевле, чем его ОБ, и в 8 раз дешевле фармакотерапии дженериком гидрохлоротиазида 25 мг.

В группе бета-адреноблокаторов среди 3 представителей ГНЦ самым дорогим было лечение биспрололом 5 мг (1533 руб.) – стоимость превышала лечение атенололом 50 мг и метопрололом 50 мг в 2-4 раза в зависимости от сектора.

Среди антагонистов кальция максимально затратным было лечение фелодипином 10 мг – стоимость в 9-16 раз превышала лечение другими ГНЦ из этой группы.

Среди ИАПФ наименее затратным было лечение дженериком эналаприла 5 мг – 358 руб., купленным

Table 4. The cost of annual pharmacotherapy of hypertension in 2015, expressed in rubles

Таблица 4. Стоимость годовой фармакотерапии артериальной гипертензии в 2015 г., выраженная в рублях

Терапевтический класс	Наименование лекарственного средства	Государственный сектор		Частный сектор	
		ГНЦ	ОБ	ГНЦ	ОБ
Диуретики	Гидрохлоротиазид 25 мг	1716		1606	
	Индапамид 2,5 мг	208	5329	694	5110
Бета-блокаторы	Атенолол 50 мг	365		584	
	Бисопролол 5 мг	986		1533	
	Метопролол 50 мг	438	4234	365	3504
Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)	Амлодипин 5 мг	621	7081	949	6716
	Верапамил 40 мг	365		365	
	Нифедипин 10 мг	365		511	
	Фелодипин 10 мг	5840	10512	4271	
ИАПФ	Лизиноприл 10 мг	876		1570	
	Периндоприл 4 мг	2446	6388	3212	6515
	Эналаприл 5 мг	358	2300	836	1971
БРА	Лозартан 50 мг	1460	6351	2190	5913
	Валсартан 160 мг	3796	26864	4563	28105

Стоимость лечения оригинальным препаратом не рассчитывали, если у лекарственного средства не было ОБ, или ОБ не был найден в аптеках на момент исследования
ГНЦ – дженерик по наименьшей цене; ОБ – оригинальный бренд; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

в государственном секторе, но при покупке этого препарата в частном секторе стоимость терапии возрастала более чем в 2 раза. Наиболее затратным среди представленных ИАПФ было лечение дженериком периндоприла 4 мг – 2446-3212 руб. в зависимости от сектора.

Также сравнили годовую стоимость терапии двумя препаратами из группы БРА. Терапия с использованием лозартана 50 мг была дешевле, чем валсартана 160 мг. Важно отметить, что лечение валсартаном 160 мг было наиболее затратным по сравнению с фармакотерапией другими анализируемыми нами препаратами для лечения АГ.

Обсуждение

Настоящее исследование выполнено с использованием международной стандартизированной методологии ВОЗ/НАИ [8]. Результаты нашего исследования в г. Казань показывают снижение цен относительно референтных на большинство препаратов в 2015 г. в сравнении с 2011 г. Существенное снижение цен показано на ГНЦ в государственном секторе, средняя МОЦР составила 1,38, что позволяет заключить, что цены на большинство ГНЦ находились на уровне международных референтных цен. Это обеспечило ценовую или финансовую доступность. Показатели МОЦР ОБ были ниже в 2015 г. в сравнении с 2011 г., но мы не можем утверждать о снижении цен на них, так как анализ не выявил значимых различий ($p > 0,05$).

Снижение цен на дженерические препараты относительно референтных цен от 2011 г. к 2015 г. может отражать эффективность реализации принятых

в 2010 г. постановлений по регулированию цен на лекарственные средства, а также стратегии поддержки отечественного фармацевтического производителя и защиты внутреннего рынка [7].

Несмотря на очевидные положительные тенденции по снижению цен на большинство лекарственных препаратов, в отчете Федеральной антимонопольной службы России от 2013 г. говорится, что из аптек начали пропадать препараты низкой ценовой категории [16]. Так и в нашем исследовании мы отметили, что минимальная цена на дженерический препарат в 2015 г. была выше, чем в 2011 г. Одновременно зафиксированная нами максимальная цена на ГНЦ стала на порядок ниже (в 4-11 раз в зависимости от сектора – государственного или частного).

Цены на лекарственные препараты, закупленные в 2011 г. и 2015 г., отражают два разных периода: до и после изменения правительством процедуры закупок лекарственных средств. Так, в 2013 г. было принято Постановление правительства №1086 «Об утверждении порядка формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями». В 2011 г. одна треть препаратов была закуплена в виде ОБ, а в 2015 г. почти все лекарственные препараты были закуплены в виде дженериков с четырехкратным снижением цен.

Снижение цен на дженерики в 2015 г. уменьшило бремя болезни для государства, но для пациентов важен рациональный выбор лекарств для обеспечения наиболее эффективной, безопасной и наименее затратной фармакотерапии. В 2015 г. стоимость годового курса лекарственной терапии АГ варьировала от 208

до 28105 руб., и стоимость лечения в значительной степени зависела не только от вида препарата (ОБ или ГНЦ) и сектора (государственный или частный), но и от выбора конкретного лекарственного средства в пределах одной фармакологической группы. Так, лечение бисопрололом 5 мг было в 2-8 раз дороже

лечения другими ГНЦ из группы бета-адреноблокаторов. Также, несмотря на отсутствие явных фармакологических преимуществ фелодипина перед другими антагонистами кальция, стоимость курса лечения АГ с его использованием была в 4-16 раз выше, чем остальными анализируемыми антагонистами кальция. Это

Appendix 1. List of drugs included into the study

Приложение 1. Перечень лекарственных средств, включенных в исследование

№	Лекарственное средство	ОБ	Дозировка	Лекарственная форма
1.	Алтеплаза**	Актилизе	1 мг/мл	ампула
2.	Амиодарон	Кордарон	200 мг	кап/таб
3.	Амиодарон	Кордарон	50 мг/мл	ампула
4.	Амлодипин+Валсартан	Эксфорж	10+160 мг	кап/таб
5.	Амлодипин	Норваск	5 мг	кап/таб
6.	Амлодипин	Норваск	10 мг	кап/таб
7.	Атенолол	Тенормин	50 мг	кап/таб
8.	Атенолол	Тенормин	100 мг	кап/таб
9.	Аторвастатин	Липримар	10 мг	кап/таб
10.	Аторвастатин	Липримар	20 мг	кап/таб
11.	Ацетилсалициловая кислота*	–	100 мг	кап/таб
12.	Бисопролол*	–	5 мг	кап/таб
13.	Валсартан	Диован	160 мг	кап/таб
14.	Валсартан+ Гидрохлоротиазид	Ко-диован	80+12,5 мг	кап/таб
15.	Верапамил	Изоптин	40 мг	кап/таб
16.	Гепарин*	–	5000 ед/мл	ампула
17.	Гидрохлоротиазид	Микрозид	25 мг	кап/таб
18.	Гидрохлоротиазид	Микрозид	50 мг	кап/таб
19.	Глицерил тринитрат*	–	0,5 мг	кап/таб
20.	Глицерил тринитрат*	–	1 мг/мл	ампула
21.	Дигоксин*	–	0,25 мг	кап/таб
22.	Дигоксин*	–	0,25 мг/мл	ампула
23.	Дилтиазем*	–	60 мг	кап/таб
24.	Изосорбида динитрат*	–	1,25 мг/доза	аэрозоль
25.	Изосорбида динитрат*	–	10 мг	кап/таб
26.	Изосорбида моонитрат	Моно Мак	20 мг	кап/таб
27.	Изосорбида моонитрат	Моно Мак	40 мг	кап/таб
28.	Индапамид	Арифон	2,5 мг	кап/таб
29.	Ирбесартан**	Апровель	150 мг	кап/таб
30.	Ирбесартан+ Гидрохлоротиазид**	Ко-апровель	300+25 мг	кап/таб
31.	Каптоприл	Капотен	25 мг	кап/таб
32.	Каптоприл	Капотен	50 мг	кап/таб
33.	Каптоприл+ Гидрохлоротиазид	Капозид	50+25 мг	кап/таб
34.	Карведилол	Дилатренд	6,25 мг	кап/таб
35.	Клопидогрел	Плавикс	75 мг	кап/таб
36.	Лидокаин 2%*	–	20 мг/мл	ампула
37.	Лизиноприл	Принивил	10 мг	кап/таб

№	Лекарственное средство	ОБ	Дозировка	Лекарственная форма
38.	Лизиноприл	Принивил	20 мг	кап/таб
39.	Лизиноприл+ Гидрохлоротиазид	Принзид	20+12,5 мг	кап/таб
40.	Ловастатин	Мевакор	20 мг	кап/таб
41.	Лозартан	Козаар	50 мг	кап/таб
42.	Лозартан+ Гидрохлоротиазид	Лизаар	50+12,5 мг	кап/таб
43.	Метилдопа	Альдомед	250 мг	кап/таб
44.	Метопролол	Беталок	50 мг	кап/таб
45.	Нимодипин**	Нимотоп	30 мг	кап/таб
46.	Нифедипин	Адалат	10 мг	кап/таб
47.	Нифедипин	Адалат	20 мг	кап/таб
48.	Периндоприл	Престариум	4 мг	кап/таб
49.	Периндоприл+ Индапамид	Нолипрел А	2,5+0,625 мг	кап/таб
50.	Пропранолол	Индерал	40 мг	кап/таб
51.	Рамиприл	Тритаце	10 мг	кап/таб
52.	Рамиприл+ Гидрохлоротиазид*	–	5+25 мг	кап/таб
53.	Резерпин*	–	0,25 мг	кап/таб
54.	Розувастатин	Крестор	20 мг	кап/таб
55.	Эналаприл	Ренитек	5 мг	кап/таб
56.	Эналаприл	Ренитек	10 мг	кап/таб
57.	Эналаприл	Ренитек	20 мг	кап/таб
58.	Эналаприл+ Гидрохлоротиазид	Ко-ренитек	20+12,5 мг	кап/таб
59.	Эпинефрин	–	1 мг/мл	ампула
60.	Эпросартан	Теветен	600 мг	кап/таб
61.	Симвастатин	Зокор	20 мг	кап/таб
62.	Симвастатин	Зокор	40 мг	кап/таб
63.	Телмисартан**	Микардис	80 мг	кап/таб
64.	Телмисартан+ Гидрохлоротиазид**	Микардис Плюс	80+12,5 мг	кап/таб
65.	Фелодипин	Плендил	10 мг	кап/таб
66.	Фелодипин+ Метопролол	Логимакс	5+47,5 мг	кап/таб
67.	Флувастатин	Лескол	20 мг	кап/таб
68.	Фозиноприл	Моноприл	20 мг	кап/таб
69.	Фозиноприл+ Гидрохлоротиазид	Фозид	20+12,5 мг	кап/таб
70.	Фуросемид	Лазикс	40 мг	кап/таб
71.	Фуросемид	Лазикс	10 мг/мл	ампула

*включено в анализ без оригинального бренда;
**включено в анализ без дженерического аналога; кап/таб – капсула или таблетка
ОБ – оригинальный бренд

говорит о том, что для обеспечения рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, АГ, так, чтобы она была доступной по цене, необходимы дальнейшие исследования цен, а также фармакоэкономические анализы с учетом меняющихся цен на фармацевтическом рынке, то есть, внедрение рутинного мониторинга в соответствии с рекомендациями специальной комиссии журнала «Lancet» по основным (жизненно важным) лекарствам для всеобщего охвата медицинской помощью [17].

Заключение

За пять лет, от 2011 г. к 2015 г. в целом произошло снижение цен на дженерические препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний:

а. МОЦР ОБ не претерпели статистически значимого снижения при изменении с 13,28 до 12,57 в государственном секторе, и с 12,4 до 10,98 – в частном секторах ($p > 0,05$);

б. МОЦР ГНЦ снизились с 2,17 до 1,38 в государственном секторе, и с 2,79 до 2,4 – в частном ($p < 0,05$).

Создание специального перечня лекарственных средств, закупка которых разрешена в соответствии с их торговыми наименованиями, привело почти к полному переходу к государственным закупкам по дженерическим наименованиям с четырехкратным снижением цен на них.

В 2015 г. в зависимости от выбора препарата стоимость годового курса монотерапии АГ варьировала от 208 до 28105 руб.

Для обеспечения рациональной фармакотерапии необходимы дополнительные исследования цен и фармакоэкономические анализы с учетом меняющихся цен на фармацевтическом рынке.

Финансирование. Работа выполнена частично за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Financing. The study was partially performed at the expense of a subsidy from the state support of Kazan (Volga Region) Federal University to increase its competitiveness among the world's leading scientific and educational centers.

Благодарности. Авторы выражают благодарность доктору Маргарет Ювен (Margaret A Ewen, HAI) за всемерную помощь в работе, и Екатерине Ивачевой за предоставленные данные по ценам на лекарственные средства за 2011 г.

Acknowledgments. The authors are grateful to Margaret A. Ewen (HAI) for all-round research assistance and to Ekaterina Ivacheva for providing data on drug prices for 2011.

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. Cameron A.M., Ewen M., Ross-Degnan D., et al. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *Lancet*. 2009; 373(9659):240-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61762-6.
2. Günther G., Gomez GB., Lange C. et al. Availability, price and affordability of anti-tuberculosis drugs in Europe: a TBNET survey. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1081-88. doi:10.1183/09031936.00124614.
3. Gong S., Wang Y., Pan X., Zhang L. et al. The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:20. doi:10.1186/s13023-016-0392-4.
4. Babar Z.U., Ibrahim M.I., Singh H. et al. Evaluating Drug Prices, Availability, Affordability, and Price Components: Implications for Access to Drugs in Malaysia. *PLoS Med*. 2007;4(3):82. doi:10.1371/journal.pmed.0040082.
5. Sharma A., Rorden L., Ewen M. et al. Evaluating availability and price of essential medicines in Boston area (Massachusetts, USA) using WHO/HAI methodology. *J Pharm Policy Pract*. 2016; 9:12. doi:10.1186/s40545-016-0059-5.
6. Wirz V.J., Hogerzeil H.V., Gray A.L. et al. (the Lancet Commission on Essential Medicines) Essential medicines for universal health coverage. *Lancet*. 2016;389(10067):403-76. doi:10.1016/S0140-6736(16)31599-9.
7. Decree of the Government of Russia of February 17, 2011 No. 91 "On the federal target program "Development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond". (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу"»].
8. Medicine Prices, Availability, Affordability & Price Components Database Health Action International. [cited by July 9, 2017]. Available from: www.haiweb.org/what-we-do/price-availability-affordability/price-availability-data.
9. 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.
10. On World Heart Day WHO calls for accelerated action to prevent the world's leading global killer. World Health Organization/ Cardiovascular diseases (CVDs). [cited by July 9, 2017]. Available from: www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
11. Razzakova Ch.M., Ziganshina L.E. Change in in affordability of medication in Kazan in 2011 and 2015 as a reflection of state initiatives to regulate drug prices. *Kazan Medical Journal*. 2017;5:822-6. [Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. Изменение ценовой доступности лекарственных препаратов в Казани в 2011 и 2015 годах как отражение государственных мер по регулированию цен на лекарства. *Казанский Медицинский Журнал*. 2017;5:822-6].
12. Imaeva A.E., Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., et al. Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Pharmacies in Six Regions of the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):804-15. (In Russ.) [Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Концевая А.В., и др. Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):804-15. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-804-815].
13. Order of the Government of the Russian Federation of October 23, 2017. No. 2323-p "List of vital and essential drugs for medical use for 2018". (In Russ.) [Распоряжение правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-п «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год»].
14. Jagudina R.I., Serpik V.G. Cost analysis methodology. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2016;4(2):5-9. (In Russ.) [Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. *Фармакоэкономика: Теория и Практика*. 2016;4(2):5-9].
15. 2013 Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension [cited by 21.04.2019]. Available from: http://www.gipertonik.ru/files/any/recommendations_ag_2013.doc (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии МЗ РФ; 2013. [цитировано 21.04.2019]. Доступно на: http://www.gipertonik.ru/files/any/recommendations_ag_2013.doc]

16. Federal Antimonopoly Service, Department of Social Control and Trade. The results of the evaluation of the availability of drugs based on the analysis of consumer prices and pricing of drugs in the Russian Federation (including in the context of the subjects of the Russian Federation) and in comparable markets of countries including the CIS countries, the European Union and BRICS. [cited by 21.04.2019]. Available from: http://spb.fas.gov.ru/sites/spb.f.isfb.ru/files/analytic/2014/02/18/doklad_po_cenam_na_lekarstva.pdf. (In Russ.) [Федеральная антимонопольная служба, Управление контроля социальной сферы и торговли. Результаты оценки доступности

лекарственных препаратов на основе анализа потребительских цен и ценообразования на лекарственные препараты в Российской Федерации (в том числе в разрезе субъектов Российской Федерации) и на сопоставимых рынках стран, в том числе входящих в СНГ, Европейский союз и БРИКС. [цитировано 21.04.2019]. Доступно на: http://spb.fas.gov.ru/sites/spb.f.isfb.ru/files/analytic/2014/02/18/doklad_po_cenam_na_lekarstva.pdf].

17. Wirtz V.J., Hogerzeil H.V., Gray A.L., et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet*. 2017;389(10067):403-76. doi:10.1016/S0140-6736(16)31599-9.

About the Authors:

Liliya E. Ziganshina – MD, PhD, Director, Research and Education Centre for Evidence-Based Medicine “Cochrane Russia”, Kazan Federal University

Chinara M. Razzakova – Pharmacist, Research Assistant, Research and Education Centre for Evidence-Based Medicine “Cochrane Russia”, Kazan Federal University

Сведения об авторах:

Зиганшина Лилия Евгеньевна - д.м.н., профессор, директор, Научно-образовательный центр доказательной медицины «Кокрейн Россия», Казанский федеральный университет
Раззакова Чинара Маратовна – провизор-фармацевт, лаборант-исследователь, Научно-образовательный центр доказательной медицины «Кокрейн Россия», Казанский федеральный университет

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка адекватности выбора лекарственного препарата у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Наталья Петровна Кутишенко^{1*},
Елена Петровна Калайджан², Давид Петрович Сичинава²,
Валерьян Алексеевич Евдаков³

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

² Городская поликлиника №9 г. Москвы
Россия, 109451, Москва, Перервинский б-р, 4 корп. 2

³ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Актуальность. Прогноз жизни больных после острого инфаркта миокарда (ОИМ) можно улучшить путем назначения ряда лекарственных препаратов (ЛП), к которым относятся бета-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статины. Это нашло отражение в современных клинических рекомендациях (КР), в которых эти ЛП рассматриваются обязательными к назначению практически всем больным после ОИМ. Однако не все представители одного класса ЛП имеют одинаковую доказательную базу в отношении влияния на исходы ОИМ, кроме того, не все ББ и ИАПФ имеют показание «перенесенный ОИМ».

Цель. Оценить адекватность выбора ББ, ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), назначающихся после перенесенного ОИМ, используя материалы проспективного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

Материал и методы. В регистр включено 160 больных, обратившихся в поликлинику с 1 марта 2014 по 30 июня 2015 гг. после перенесенного ОИМ. Оценена терапия, назначенная больным при выписке из стационара и при первом визите в поликлинику, особое внимание уделено трем классам препаратов: ББ, ИАПФ/БРА.

Результаты. Большинству больных при выписке из стационара были рекомендованы ИАПФ/БРА (88,1%) и ББ (98,8%). Неназначение этих групп препаратов примерно в половине случаев имело обоснованную причину, для ИАПФ/БРА у 13 пациентов (8,1%) причину уточнить не удалось. При обращении в поликлинику частота назначения основных групп ЛП незначительно снизилась. При выборе ББ в большинстве случаев (как в стационаре, так и в поликлинике) предпочтение отдавалось бисопрололу (61% и 67%, соответственно), который не имеет доказательной базы в улучшении прогноза жизни больных после ОИМ, на втором месте был метопролол, частота назначения которого была в два раза меньше. При выборе ИАПФ приоритет отдавался периндоприлу, с которым не было проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования у больных, перенесших ОИМ (38% назначений в стационаре и 41% – в поликлинике), второе место занимал эналаприл (20% и 22% соответственно), остальные ИАПФ назначались значительно реже, БРА назначались редко (5%).

Заключение. Подавляющему большинству больных после ОИМ назначались ББ, ИАПФ/БРА, которые, в соответствии с современными КР, необходимы для улучшения отдаленных исходов заболевания. Однако выбор конкретного препарата внутри класса не всегда соответствовал данным доказательной медицины, современным КР и официальной инструкции по применению ЛП. В связи с этим больные, недавно перенесшие ОИМ, не получают всей выгоды от лекарственной терапии для улучшения отдаленных исходов заболевания.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, острый инфаркт миокарда, вторичная лекарственная профилактика, выбор препарата внутри класса.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Калайджан Е.П., Сичинава Д.П., Евдаков В.А. Оценка адекватности выбора лекарственного препарата у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):224-229. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-224-229

Assessment of the Adequacy of Drug Choice in Patients with Acute Myocardial Infarction According to the PROFILE-IM Registry

Sergey Yu. Martsevich¹, Natalia P. Kutishenko^{1*}, Elena P. Kalaydzhyan², David P. Sichinava², Valeryan A. Evdakov³

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

² Moscow City Polyclinic No9. Perervinsky bulv. 4, Moscow, 109451 Russia

³ Federal Research Institute for Health Care Organization and Informatics. Dobrolyubova ul. 11, Moscow, 127254 Russia

Background. The prognosis for patients after acute myocardial infarction (AMI) can be improved by prescribing beta-blockers (BB), angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and statins. This is reflected in the current clinical guidelines, in which these drugs are considered mandatory for almost all patients after AMI. However, not all representatives of the same drug class have the same evidence base in relation to the impact on the outcomes of AMI, in addition, not all BB and ACEI, according to the official instructions have the indication "recent AMI".

Aim. To assess the adequacy of the choice of BB, ACEI and angiotensin receptor antagonists (ARA), prescribed after recent AMI, using the materials of the prospective registry PROFILE-IM.

Material and methods. 160 patients after AMI referred to outpatient clinic from March 01, 2014 to June 30, 2015 were included into the registry. The therapy prescribed to patients at discharge from the hospital and at the first visit to the outpatient clinic were evaluated, special attention was paid to three classes of drugs: BB, ACEI/ARA.

Results. The majority of patients were recommended ACEI/ARA (88.1%) and BB (98.8%) at discharge from hospital. Not prescribing of these groups of drugs in about half of the cases had a reasonable cause, for ACEI/ARA in 13 patients (8.1%) the cause could not be clarified. When choosing a BB in most cases (both in hospital and in the outpatient clinic) preference was given to bisoprolol (61% and 67%, respectively), which has no evidence of prognosis improvement for patients after AMI, the second place took metoprolol, its prescription was two times less than bisoprolol. When choosing ACEI, priority was given to perindopril, with which no one randomized clinical trial was carried out in patients after AMI (38% of prescriptions in the hospital and 41% – in the outpatient clinic). Enalapril took the second place (20% and 22%, respectively), the remaining ACEI were prescribed much less frequently, ARA were also prescribed rarely (5%).

Conclusion. After AMI the majority of patients were prescribed BB, ACEI/ARA, which in accordance with current clinical guidelines are necessary to improve long-term outcomes. However, the choice of a specific drug within the drug class not always consistent with evidence-based medicine, current clinical guidelines and the official instructions for the medical use. In this regard, patients after AMI do not receive all the benefits of drug therapy to improve long-term outcomes.

Keywords: outpatient registry, acute myocardial infarction, secondary drug prevention, drug choice within the class.

For citation: Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., Sichinava D.P., Evdakov V.A. Assessment of the Adequacy of Drug Choice in Patients with Acute Myocardial Infarction According to the PROFILE-IM Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):224-229. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-224-229

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

Received / Поступила: 04.04.2019

Accepted / Принята в печать: 12.04.2019

Введение

Больные, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ), представляют собой группу пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: в первую очередь, повторного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти. В исследовании ЛИС-1 было показано, что через три года после перенесенного ОИМ доля выживших пациентов составляет около 50% [1].

Современная доказательная медицина располагает неоспоримыми данными о том, что прогноз жизни больных, выживших после перенесенного ОИМ, может быть существенно улучшен с помощью ряда лекарственных препаратов, к которым, в первую очередь, относятся бета-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статины. Это было доказано в целом ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и нашло отражение в современных клинических рекомендациях, в которых эти классы лекарственных препаратов рассматриваются обязательными к назначению практически всем больным после перенесенного ОИМ [2-4].

Следует отметить, что внутри каждого из упомянутых классов препаратов существует достаточно большое число отдельных препаратов, которые нередко наделяют абсолютно одинаковыми свойствами, используя термин «класс-эффект». Между тем, разные представители класса иногда имеют совершенно разную доказательную базу в отношении влияния на конкретные исходы болезни, в т.ч. – у определенной категории пациентов, а ряд препаратов вообще не имеют таковой, поскольку с ними не было проведено ни одного РКИ. Кроме того, в ряде РКИ показано, что представители одного и того же

класса не так редко обладают разным фармакологическим действием, неодинаково влияют на исходы болезни и различаются по безопасности [5]. Все это в полной мере относится к препаратам, использующимся для улучшения исходов после перенесенного ОИМ. Так, далеко не все ББ и ИАПФ, согласно официальной инструкции, имеют показание «перенесенный ОИМ», однако в последнее время наметилась тенденция заменять внутри класса одни препараты другими, иногда вопреки официальной инструкции по применению лекарственных препаратов, а также действующим или актуальным на данный момент клиническим рекомендациям.

Целью предоставленной работы было оценить адекватность выбора некоторых групп лекарственных препаратов, назначаемых после перенесенного ОИМ, используя материалы проспективного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

Материал и методы

В наблюдательное исследование ПРОФИЛЬ-ИМ включались все больные, последовательно обратившиеся к кардиологу в городскую поликлинику №9 г. Москвы или в один из двух ее филиалов после госпитализации в связи с перенесенным ОИМ, протокол регистра был подробно описан ранее [6]. В регистр включено 160 больных, обратившихся в поликлинику с 1 марта 2014 г. по 30 июня 2015 г. после перенесенного ОИМ. Для анализа были взяты данные амбулаторной карты пациента, в том числе, за период, предшествовавший развитию референсного ОИМ, а также выписки из стационара, предоставленные пациентом врачу поликлиники.

В этой части исследования оценивалась терапия, назначенная больным при выписке из стационара, а

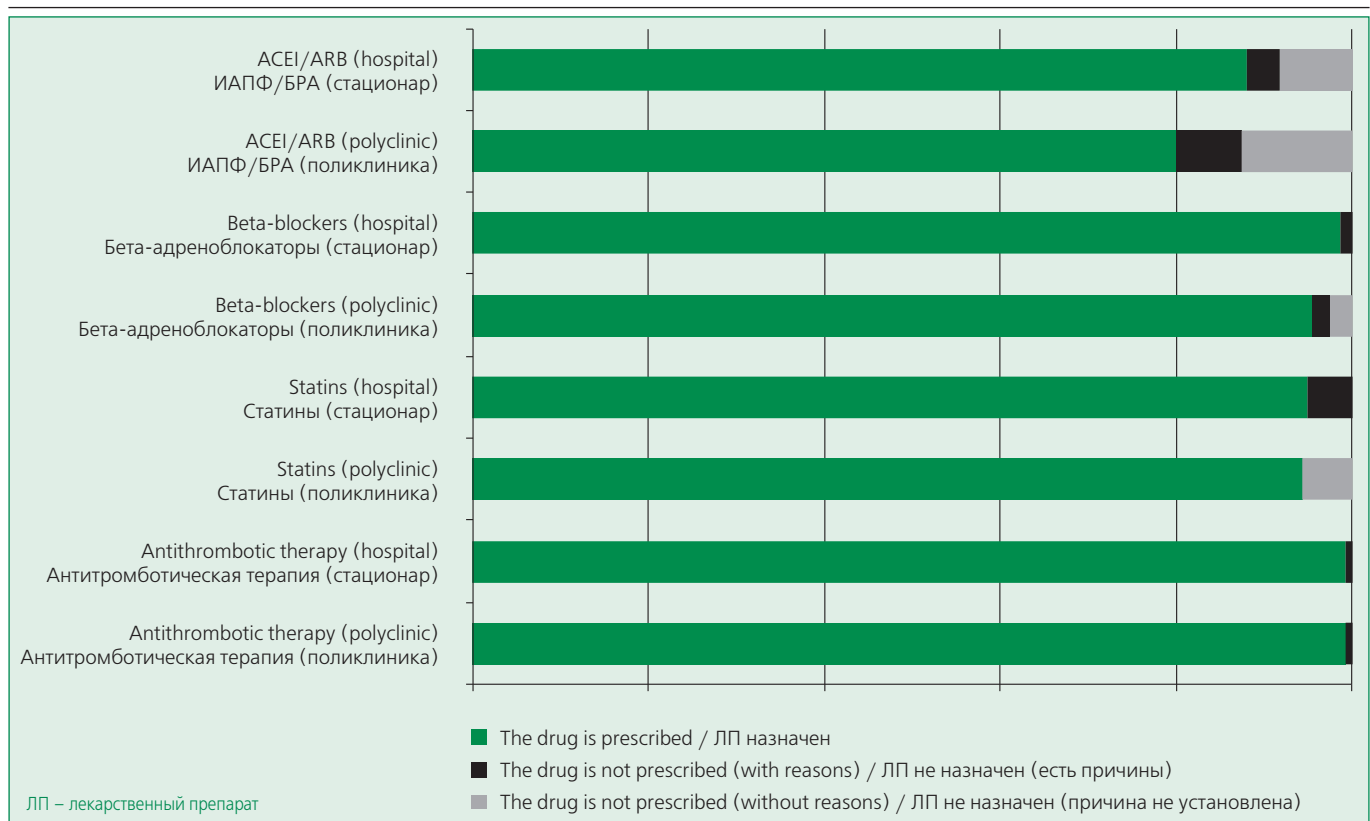


Figure 1. The frequency of prescriptions of drugs with effect for outcomes at discharge from the hospital and during a visit to the polyclinic (n=160)

Рисунок 1. Частота назначения препаратов, влияющих на исходы заболевания, у 160 больных после выписки из стационара и при обращении в поликлинику

также терапия, которая была назначена больным при первом визите в поликлинику после перенесенного ОИМ. Анализировалось назначение всех классов препаратов, улучшающих отдаленный прогноз жизни больных. Однако в настоящей публикации особое внимание уделено только 3 классам препаратов: ББ, ИАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА). Эти классы имеют наибольшее число препаратов в своем составе, но далеко не все имеют показание «перенесенный ОИМ», поэтому с их выбором, как правило, возникают наибольшие проблемы.

Адекватность выбора оценивали, в первую очередь, по соответствию официальной инструкции по применению конкретного лекарственного препарата, утвержденной Минздравом РФ (<https://grls.rosminzdrav.ru>), а также по его соответствию современным клиническим рекомендациям [2-4] и имеющимся данным доказательной медицины в виде результатов РКИ.

В тех случаях, когда какой-либо из препаратов указанных групп назначен не был, выясняли причину этого (в первую очередь, наличие абсолютных или относительных противопоказаний).

Статистический анализ. Для анализа полученных данных использовали методы описательной статисти-

стики: качественные переменные представлены в виде долей (процентов).

Результаты

Как следует из рис. 1, подавляющему большинству больных при выписке из стационара были рекомендованы ИАПФ/БРА, ББ, статины, наибольший процент назначения имели ББ. Неназначение этих групп препаратов примерно в половине случаев объяснялось конкретными причинами, лишь для ИАПФ/БРА у 13 пациентов (8,1%) таких причин выявить не удалось.

При обращении в поликлинику частота назначения основных групп препаратов незначительно снизилась, это, в первую очередь, касалось ИАПФ/БРА, причем, более чем в 12,5% случаях значимых причин (выявленные нежелательные явления или нежелательные взаимодействия) неназначения этих препаратов зарегистрировано не было.

Результаты, отражающие выбор конкретного препарата внутри класса, отражены в табл. 1. При выборе ББ в значительном большинстве случаев (как в стационаре, так и в поликлинике) предпочтение отдавалось бисопрололу (61 и 67%, соответственно). На втором месте был метопролол, частота его назначения

Table 1. The frequency of prescriptions of different ACE inhibitors and beta-blockers at discharge from the hospital and during a visit to the polyclinic
Таблица 1. Частота назначений отдельных препаратов из группы ИАПФ и ББ при выписке из стационара и при обращении в поликлинику

Бета-адреноблокаторы		
Лекарственное средство, n (%)	Стационар (n=158)	Поликлиника (n=153)
метопролол	52 (33)	40 (26)
карведилол	6 (4)	5 (3)
бисопролол	96 (61)	103 (67)
атенолол	3 (2)	2 (1)
небиволол	-	2 (1)
соталол	1 (1)	1 (1)
ИАПФ/БРА		
Лекарственное средство, n (%)	Стационар (n=141)	Поликлиника (n=128)
лизиноприл	17 (12)	20 (16)
эналаприл	28 (20)	28 (22)
периндоприл	53 (38)	53 (41)
каптоприл	1 (1)	-
раамирил	20 (14)	9 (7)
фозиноприл	14 (10)	12 (9)
зофеноприл	1 (1)	1 (1)
валсартан	1 (1)	6 (5)
лозартан	6 (4)	6 (5)
кандесартан	-	2 (2)
Курсивом выделены назначения «off-label»		
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента,		
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина		

была почти в два раза меньше, чем бисопролола. Остальные ББ назначались крайне редко, доля каждого из них не превышала 4%. Существенных различий между стационаром и поликлиникой в выборе ББ выявлено не было (табл. 1).

При выборе ИАПФ однозначный приоритет отдавался периндоприлу (38% назначений в стационаре и 41% в поликлинике). Второе место по частоте назначений занимал эналаприл (20% в стационаре и 22% в поликлинике). Остальные ИАПФ назначались значительно реже. БРА вместо ИАПФ при выписке из стационара назначались редко, всего в 5% случаев, однако в поликлинике частота назначения БРА возросла в два раза (10%).

Обсуждение

Хорошо известно, что проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов внутри класса весьма непростая, и должна решаться исключительно на основании принципов доказательной медицины [7]. Далеко не всегда существуют доказательства того, что один препарат – представитель класса, может быть заменен на другой без потери терапевтического эффекта [8]. Поэтому выбор препарата внутри класса, как правило, делается исключительно исходя из доказанности действия в виде РКИ в конкретной клинической ситуации, он обычно регламентируется клиническими рекомендациями и официальной инструкцией по применению препарата.

В настоящей работе мы рассмотрели адекватность выбора лекарственного препарата на примере трех классов препаратов – ББ, ИАПФ и БРА, имеющих четкие доказательства о положительном влиянии на отдаленный прогноз после ОИМ, но представленных достаточно большим количеством отдельных препаратов, имеющих разную доказательную базу такого действия, или не имеющих ее вовсе.

Назначение ББ после перенесенного ОИМ было первым примером доказательства возможности снижения смертности больных, перенесших ОИМ, и явилось огромным прорывом в области клинической медицины [9]. Признанием этого факта стало награждение создателей ББ Нобелевской премией в 1988 г. После завершения ряда РКИ, продемонстрировавших такие свойства ББ, эти препараты стали обязательными к применению у всех больных, перенесших ОИМ, при отсутствии противопоказаний к их назначению, этот факт не подвергается сомнению и в настоящее время [2].

Однако, как известно, ББ с фармакологической точки зрения – достаточно разнородная группа препаратов, поэтому не удивительно, что не все они имеют одинаковую доказательную базу в улучшении прогноза жизни больных, перенесших ОИМ [10]. На сегодняшний день четкие доказательства влияния на отдаленные исходы болезни у таких больных имеют только два ББ – метопролол и карведилол (исключая практически не использующиеся в настоящее время тимолол и пропранолол) [2]. К сожалению, эти два препарата составили менее половины во всех назначениях как в стационаре, так и в поликлинике. Больше половины назначений ББ приходилось на бисопролол, который, как известно, не имеет никакой доказательной базы в улучшении прогноза жизни больных после ОИМ. Более того, с бисопрололом не проведено ни одного крупного РКИ с целью изучения влияния данного препарата на отдаленный прогноз после перенесенного ОИМ, соответственно, в официальной инструкции к этому препарату отсутствует показание

«перенесенный ОИМ». Таким образом, большая часть назначений ББ после перенесенного ОИМ относилась к назначениям «off-label» (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

Применение ИАПФ у больных, перенесших ОИМ (как правило, в добавление к ББ), было следующим шагом в попытке улучшить прогноз жизни больных после ОИМ. Как известно, РКИ с этими препаратами убедительно продемонстрировали возможность добиться дополнительного улучшения отдаленной выживаемости больных; ИАПФ были вторыми после ББ, доказавшими возможность снижения смертности в отдаленные сроки после перенесенного ОИМ [2, 11]. Этот эффект, однако, был доказан отнюдь не для всех представителей этого класса, в первую очередь, это были каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл и трандолаприл. Определенная доказательная база в этом отношении имеется и для зофеноприла. Этот факт достаточно четко отражен в современных клинических рекомендациях, как зарубежных, так и отечественных. Крайне важно, что официальные инструкции, утвержденные Минздравом РФ (<https://grls.rosminzdrav.ru>), допускают применение после перенесенного ОИМ только 6 ИАПФ (эналаприл, рамиприл, лизиноприл, трандолаприл, каптоприл и зофеноприл), т.е. в данной ситуации никаких принципиальных расхождений между данными доказательной медицины и официальной инструкцией нет. Тем не менее, как показали данные нашего исследования, наиболее часто после перенесенного ОИМ назначали периндоприл, с которым не было проведено ни одного РКИ у больных, перенесших ОИМ, и который не имеет никакой доказательной базы в отношении улучшения исходов заболевания у таких больных. В официальной инструкции также отсутствует информация о возможности назначения периндоприла после перенесенного ОИМ. Таким образом, можно однозначно заключить, что значительная часть назначения и ИАПФ больным после перенесенного ОИМ была сделана «off label».

В данном исследовании мы проанализировали, как реально выбирается препарат для классов, представ-

ленных достаточно большим набором лекарств, доказательная база которых сильно отличается между собой, и где от выбора врача может в значительной степени зависеть исход заболеваний. Один из основных принципов современной доказательной медицины гласит, что получить результаты, аналогичные результатам, полученным в РКИ, можно лишь максимально приближая реальную клиническую практику к тем условиям, в которых проводились РКИ [12-14].

Заключение

Подводя итог, отметим, что данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ, включавшего больных, недавно перенесших ОИМ и обратившихся в одну из московских поликлиник, показали, что большинству больных назначают основные классы препаратов, которые в соответствии с современными клиническими рекомендациями необходимы для улучшения отдаленных исходов заболевания, причем, ситуация в этом отношении оказалась даже лучше, чем зарегистрированная в некоторых западных регистрах [15].

С другой стороны, выбор конкретного препарата из группы ББ и ИАПФ/БРА был, как правило, неадекватен, он не всегда соответствовал данным доказательной медицины, современным клиническим рекомендациям и официальной инструкции по применению конкретных лекарственных препаратов. Соответственно, есть основания опасаться, что больные, недавно перенесшие ОИМ, не получают в полной мере той выгоды от назначения этих препаратов в отношении улучшения отдаленных исходов болезни, которую они могли бы получить, будь этот выбор более грамотным.

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

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

References / Литература

1. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(2):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и соавт. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(2):32-8].
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78-140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
3. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Anichkov D.A., et al. National recommendations on rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6) Suppl 4:2-56 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Аничков Д.А., и др. Рациональная фармакотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российские Рекомендации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2009;8(6) Приложение 4:2-56].
4. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., et al. National guidelines for the efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *VNOK Recommendations*, 2011. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5):1-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(5):1-72]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-5.
5. Furberg C.D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1456-60. doi:10.1016/S0735-1097(01)01161-5.
6. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Sichinava D.P., et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-IM): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):81-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2018;17(1):81-6]. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.

7. Holms D.R., Becker J.A, Granger C.B. et al. ACCF/AHA health policy statement on therapeutic interchange and substitution. *Circulation*. 2011;124:1290-310. doi:10.1161/CIR.0b013e31822d97d5.
8. Blöchl-Daum B. "Me-too drugs" and the concept of a class effect. *Wien Med Wochenschr*. 2006;156:494-7. doi:10.1007/s10354-006-0333-2.
9. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707-14. doi:10.1001/jama.1982.03320370021023.
10. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7. doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730.
11. Martsevich S.Yu. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors after myocardial infarction. What do evidence-based medicine data speak for? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(5):673-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента после перенесенного инфаркта миокарда. О чем говорят данные доказательной медицины? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(5):673-6]. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-5-673-676.
12. Harris M., Taylor G., Jackson D. Clinical evidence made easy. *Emerg Nurse*. 2014;22(6):10. doi:10.7748/en.22.6.10.s13.
13. Smith S.C. Evidence-based medicine: making the grade miles to go before we sleep. *Circulation*. 2006;113:178-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592238.
14. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet*. 1999;353:743-6. doi:10.1016/S0140-6736(98)09102-8.
15. Lee H.Y., Cooke C.E., Robertson T.A. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(3):271-80. doi:10.18553/jmcp.2008.14.3.271.

About the Authors:

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

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

David P. Sichinava – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic No9

Elena P. Kalaydzhyan – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic No9

Valeryan A. Evdakov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Scientific Foundations of the Ambulatory Care Organization, Federal Research Institute for Health Care Organization and Informatics

Сведения об авторах:

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

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

Сичинава Давид Петрович – врач-кардиолог, городская поликлиника №9 г. Москвы

Калайджян Елена Петровна – врач-кардиолог, городская поликлиника №9 г. Москвы

Евдаков Валерьян Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. отделением научных основ организации амбулаторной помощи, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения

Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинорезистентности

Алексей Иванович Кочетков¹, Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*},
Антонина Владимировна Стародубова^{3,4}, Татьяна Максимовна Остроумова²,
Дмитрий Александрович Бондаренко²

¹ ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
Россия, 109240, Москва, Устьинский пр., 2/14

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре рассматривается проблема избыточной массы тела, ожирения и метаболического синдрома, и их активирующего влияния на симпатическую нервную систему и рост артериального давления. Представлены актуальные эпидемиологические сведения о распространенности ожирения и метаболического синдрома и тренды их встречаемости за последние десятилетия, свидетельствующие о высокой значимости данных нарушений в современном здравоохранении и их существенной роли в формировании общего бремени болезней. В соответствии с клиническими рекомендациями описаны виды ожирения с особым фокусом на абдоминальный его тип как фактор, увеличивающий сердечно-сосудистый риск. Детально рассмотрены механизмы гиперсимпатикотонии при ожирении, в том числе, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, влияние незатерифицированных жирных кислот, синдрома обструктивного апноэ сна и дисфункции барорецепторного аппарата магистральных артерий. Во второй части статьи представлены данные исследований, указывающие на усугубление поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией при наличии сопутствующего ожирения с акцентом на важнейшую роль амплифицированных адренергических влияний в генезе этих нарушений. Рассмотрено потенцирующее влияние ожирения и сочетанной гиперактивации симпатической нервной системы на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, поражение эндотелия и в целом сосудистого ложа, возникновение нарушений со стороны почечного аппарата, а также на формирование когнитивных нарушений. В заключение приведена доказательная база высокой эффективности как с антигипертензивной, так и органопротективной точки зрения высокоселективного β_1 -блокатора бисопролола при применении его у больных с артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ожирение, гиперсимпатикотония, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, лептин, поражение органов-мишеней, бисопролол.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Стародубова А.В., Остроумова Т.М., Бондаренко Д.А. Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинорезистентности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):230-243. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-230-243

Association between Sympathetic Nervous System Activation, Obesity and Insulin Resistance

Alexey I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Antonina V. Starodubova^{3,4}, Tatyana M. Ostroumova², Dmitry A. Bondarenko²

¹ Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University
Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

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

³ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ustyinsky proezd 2/14, Moscow, 109240 Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The review discusses the problem of overweight, obesity and metabolic syndrome and their activating effect on the sympathetic nervous system and the increase in blood pressure. Current epidemiological data on the prevalence of obesity and metabolic syndrome and trends in their occurrence in recent decades are presented, indicating the high significance of these disorders in modern health care and their important role in development of the overall disease burden. In accordance with the clinical guidelines, types of obesity are described with a special focus on its abdominal type, as a factor that increases cardiovascular risk. The mechanisms of sympathetic overactivity in obesity, including insulin resistance, hyperleptinemia, the effect of nonesterified fatty acids, obstructive sleep apnea and baroreflex impairment are considered in detail. In the second part of the paper experimental and clinical findings are presented indicating worsening of the hypertension mediated target-organ damage in the presence of concomitant obesity that emphasizes on the crucial role of amplified adrenergic stimuli in the formation of these disorders. The promoting effect of obesity and concomitant sympathetic nervous system overactivation on the development of left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction and vascular damage, renal dysfunction and cognitive decline are considered. Finally, body of evidence of high antihypertensive efficacy as well as prominent target organ protective features of the highly selective β_1 -blocker bisoprolol are presented especially when it prescribed in patients with arterial hypertension and concomitant obesity and metabolic syndrome.

Keywords: obesity, sympathetic overactivity, arterial hypertension, insulin resistance, leptin, target organ damage, bisoprolol.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Starodubova A.V., Ostroumova T.M., Bondarenko D.M. Association between Sympathetic Nervous System Activation, Obesity and Insulin Resistance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):230-243. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-230-243

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

Received / Поступила: 28.03.2019

Accepted / Принята в печать: 04.04.2019

Введение

В настоящее время проблема ожирения и избыточной массы тела принимает характер пандемии мировых масштабов [1]. По состоянию на 2014 г. свыше 1,9 млрд человек в возрасте ≥ 18 лет на земном шаре имели избыточную массу тела или ожирение. В отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2015 г. [2] указано, что встречаемость ожирения в Европе в общей популяции взрослых среди мужчин составляет 21,5%, среди женщин – 24,5%. В Соединенных Штатах Америки (США) по данным Национального исследования здоровья и питания населения (National Health and Nutrition Examination Survey) на протяжении 1988-2010 гг. отмечен тренд ежегодного увеличения индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 0,37% и прироста окружности талии на 0,27-0,37% [3]. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) в период с 1980 по 2015 гг. распространенность ожирения удвоилась более чем в 70 странах, а количество мужчин и женщин в мире с ИМТ ≥ 25 кг/м² увеличилось, соответственно, с 28,8% и 29,8% в 1980 г. до 36,9% и 38,0% в 2013 г. [4]. В дальнейшем прогнозируется глобальное увеличение встречаемости избыточного веса, и к 2030 г. число взрослых лиц с ожирением и избыточной массой тела может составить 1,1 млрд и 2,2 млрд, соответственно [1]. ВОЗ провозгласила ожирение одной из наиболее серьезных угроз здоровью населения планеты среди всех хронических неинфекционных заболеваний [1]. Ожирение ассоциируется с повышенным риском множества заболеваний, среди которых артериальная гипертензия (АГ) и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в целом, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, различные типы новообразований, патология скелетно-мышечного аппарата, а повышенный ИМТ так или иначе связан с 4 млн смертей в год, причем, ведущей причиной летальных исходов являются сердечно-сосудистые заболевания (2,7 млн) [5].

В Российской Федерации, как во всем мире, наблюдается высокая распространенность ожирения. Со-

гласно результатам исследования ЭССЕ-РФ [6] ожирение при оценке по ИМТ встречается среди мужчин в 26,9% случаев, среди женщин – в 30,8%, при оценке по окружности талии аналогичные показатели составляют 24,3% и 38,4%, соответственно. Кроме того, в нашей стране наблюдается схожая с мировой тенденция увеличения количества лиц, страдающих ожирением. Если в 1993 г. распространенность данного состояния среди мужчин и женщин в возрастной группе 25-64 лет оценивалась в 10,8% и 26,4%, соответственно, то к 2013 г. эти показатели возросли до 26,9% и 30,8% [6].

Метаболический синдром и ожирение

С избыточным весом и ожирением с патогенетической точки зрения тесно связан метаболический синдром (МС) – состояние, характеризующееся наличием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, АГ и дислипидемии [3]. Сведения о распространенности МС в мире существенно различаются в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности обследуемых лиц. В среднем согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) МС присутствует у 25% мирового населения [7]. В целом же МС наиболее часто встречается в США (33,7-39,9%), наименее – в Южной Корее (5,2-9,1%) [7].

Важно отметить, что одним из центральных компонентов МС служит АГ, имеющая место по некоторым оценкам у 85% всех пациентов с МС [7], а МС наблюдается примерно у 30% больных с АГ [8]. Это – закономерное явление, поскольку на сегодняшний день доказанным фактом служит связь повышенного артериального давления (АД) и избыточной массы тела. В частности, известно, что у лиц с ожирением в 3,5 раза выше вероятность развития АГ, с другой стороны, в среднем у 60% пациентов с АГ отмечается избыточная масса тела и/или ожирение [9]. В дополнение к этому следует привести данные Фрамингемского исследования, свидетельствующие о роли избыточного количества жировой ткани как фактора риска АГ в 65-78% случаев [9]. В этой работе также было показано, что у

людей с наибольшим квартилем ИМТ по сравнению с лицами с наименьшим квартилем систолическое АД (САД) выше на 16 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – на 9 мм рт.ст., а увеличение массы тела на каждые 4,5 кг ведет к росту САД на 4 мм рт.ст. [10]. Аналогичные взаимосвязи получены и в российском исследовании ЭССЕ-РФ [6], заключающиеся в линейном увеличении распространенности АГ по мере роста массы тела. Так, в группе лиц с нормальной массой тела АГ среди мужчин и женщин встречалась в 32,9% и 26,0% случаев, соответственно, в группе людей с избыточным весом аналогичные показатели составили 45,8% и 38,6%, с ожирением I степени – 64,6% и 51,4%, с ожирением II степени – 66,1% и 60,6% и, наконец, в группе с ожирением III степени – 71,9% и 67,8%.

Как известно, и ожирение, и АГ являются прогностически неблагоприятными факторами в отношении смертности [11–14]. В частности, К. Bhaskaran и соавт. [11] в популяционном когортном исследовании 3,6 млн жителей Великобритании продемонстрировали J-образную взаимосвязь между ИМТ и общей смертностью. В группе людей с исходным ИМТ < 25 кг/м² увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м² не приводило к увеличению расчетного риска общей смертности (отношение рисков [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,80–0,82), тогда как у лиц с ИМТ > 25 кг/м² аналогичный прирост этого показателя сопровождался повышением данного риска (ОР 1,21; 95%ДИ 1,20–1,22). Кроме того, среди людей в возрасте 40 лет и старше ожидаемая продолжительность жизни в группе лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в сравнении с теми, у кого ИМТ находился в пределах нормальных значений (18,2–24,9 кг/м²), была меньше у мужчин (на 4,2 года), и у женщин (на 3,5 года). В исследовании PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) [12] на выборке из 86000 человек было показано повышение риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с ожирением (в группе с ИМТ 30,0–34,9 кг/м² ОР=1,29, 95%ДИ 1,13–1,48; в группе с ИМТ 35,0–39,9 кг/м² ОР=1,87, 95%ДИ 1,52–2,32; в группе с ИМТ ≥ 40,0 кг/м² ОР=2,21, 95%ДИ 1,57–3,21; $p < 0,001$ для общего тренда) по сравнению с людьми с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²). Важно отметить, что в данной работе у людей с ИМТ ≥ 40 кг/м² особенно существенное повышение риска было выявлено для АГ (ОР 4,91; 95%ДИ 1,38–17,52) и сердечной недостаточности (ОР 7,29; 95%ДИ 2,41–22,10). Сходные результаты были получены и в другой работе [13], где авторы продемонстрировали значимость ИМТ > 35 кг/м² как предиктора общей смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости (ОР в сравнении с лицами без ожирения 1,84; 95%ДИ 1,15–2,93).

Что касается АГ, то, как следует из обновленных Европейских рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания 2018 г. [14], повышенное АД в мировых масштабах представляет собой главный фактор, способствующий ранней смертности. Так, в 2015 г. с АГ было ассоциировано почти 10 млн летальных исходов и более 200 млн лет жизни с поправкой на инвалидность, с САД ≥ 140 мм рт.ст. связана наибольшая часть смертей и случаев инвалидизации (~70%) в глобальном масштабе. Уровень АД как измеренный на приеме у врача, так и в амбулаторных условиях, независимо и тесно коррелирует с риском возникновения инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, внезапной сердечной смерти, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, заболеваний периферических артерий и деменции [14]. Такие взаимосвязи имеют место во всех возрастных группах и не зависят от этнической принадлежности пациентов [14].

Типы ожирения

Само по себе ожирение является гетерогенным состоянием, и в настоящее время существуют его различные классификации [15]. С прогностической точки зрения целесообразно привести типы ожирения в зависимости от распределения жировой ткани. Исходя из преимущественной локализации отложения жировой ткани, выделяют висцеральное, периферическое и смешанное ожирение. Для диагностики данных типов ожирения измеряют окружность талии (ОТ) человека (нормальные значения для женщин составляют < 88 см, для мужчин – < 102 см), а также рассчитывают соотношение ОТ/окружности бедер (ОБ).

Периферический тип ожирения (гиноидное или ягодично-бедренное), как правило, встречается у женщин, и зачастую сопряжен с патологией опорно-двигательного аппарата. Смешанное ожирение представлено относительно равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки в организме пациента. Наконец, висцеральное ожирение, по-другому именуемое центральным, абдоминальным, андронидным, с отложением жировой ткани в области живота, груди (ОТ/ОБ > 1,0 у мужчин и > 0,85 у женщин) связано с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, АГ и сахарного диабета [15]. В частности, по данным цитируемого ранее Национального исследования здоровья и питания населения США [16] среди лиц с абдоминальным ожирением частота встречаемости АГ статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с людьми без абдоминального ожирения – 35,0% и 21,0%, соответственно.

Кроме того, наличие абдоминального ожирения четко коррелирует с риском развития сердечно-сосу-

дистых осложнений. Так, в метаанализе L. DeKoning и соавт. [17] было продемонстрировано, что при увеличении ОТ и соотношения ОТ/ОБ на 1 см и 0,01 риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает на 2% и 5%, соответственно. В дополнение к этому, как показано в международных многоцентровых исследованиях INTERSTROKE [18] и INTERHEART [19], абдоминальное ожирение взаимосвязано с риском инсульта и инфаркта – ОР для наибольшего тертиля ОТ/ОБ по сравнению с наименьшим составляет, соответственно, 1,65 и 1,12. M. Hamer и соавт. [20] на выборке пациентов (n=42702) из исследований Национального здоровья населения Англии и Шотландии (Health Survey for England and the Scottish Health Survey) [21] обнаружили, что у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с людьми с конституциональным ожирением (по данным ИМТ), но без центрального его подтипа выше риск общей смертности (ОР 1,11; 95%ДИ 1,01-1,23). При наличии абдоминального ожирения сходным образом был повышен риск сердечно-сосудистой смертности [20]. В другой работе [22] у лиц с нормальным ИМТ и абдоминальным ожирением также имел место повышенный риск общей смертности в сравнении с людьми со сходным значением ИМТ, но без абдоминального ожирения – такие результаты были получены как для мужчин (ОР 1,87; 95%ДИ 1,53-2,29), так и для женщин (ОР 1,48; 95%ДИ 1,35-1,62). В этой же работе [22] установлено, что наличие абдоминального ожирения служит предиктором повышенного риска общей смертности в группе пациентов с конституциональным ожирением согласно значению ИМТ.

Патогенетические механизмы повышения артериального давления при ожирении

В силу высокой актуальности проблемы избыточного веса и ожирения, их тесной связи с АГ и ее крайне высокой распространенности, а также в связи с преобладанием кардиоваскулярных причин фатальных исходов у лиц с ожирением необходимо рассмотреть потенциальные патогенетические механизмы повышения АД при ожирении.

На сегодняшний день накоплено большое количество сведений экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих об основополагающей роли гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе центрального ожирения и МС в целом и повышении АД при данных состояниях, в частности [23]. Так, в сравнении со здоровыми людьми с нормальным ИМТ у лиц с ожирением четко прослеживается повышенное выделение с мочой норадреналина и его метаболитов, интенсивное высвобождение данного нейrogормона из синаптических щелей в плазму крови на уровне организма в целом

(«noradrenaline spillover») [23]. Более того, по данным микронейрографии у людей с ожирением в покое наблюдается увеличение потока импульсов к скелетным мышцам по симпатическим нервным волокнам. Интересно отметить, что при анализе степени активации СНС в зависимости распределения жировой ткани в организме наибольшая степень гиперсимпатикотонии была выявлена у лиц с центральным ожирением [23]. Наличие взаимосвязи между избыточным весом и повышенным тонусом СНС подтверждается также и тем фактом, что снижение массы тела у пациентов с ожирением способствует уменьшению тонуса мышечных симпатических нервов, а набор веса, наоборот, приводит к росту активности СНС [23]. Вопрос, что является причиной, а что следствием, первична ли гиперсимпатикотония у лиц с МС, или же избыточный вес ведет к активации СНС, остается дискуссионным (рис. 1).

В связи с этим заслуживает внимания гипотеза L. Landsberg, сформулированная еще в 1986 г. [24]. Согласно ей гиперсимпатикотония на фоне чрезмерного поступления в организм пищевых субстратов представляет собой отчасти компенсаторную реакцию, целью которой служит попытка организма стабилизировать массу тела посредством стимуляции процессов термогенеза, но «ценой» активации СНС в сердце, почках, сосудистом ложе, что, в конечном счете, может вести к повышению АД. В этом патофизиологическом каскаде, как показано в исследованиях, медиатором выступает инсулин [25].

После приема пищи нормальным физиологическим ответом у здоровых людей служит повышение активности СНС, что подтверждается ростом концентрации норадреналина в крови и увеличением тонуса мышечных симпатических нервов [23]. Важность постпрандиальной гиперсимпатикотонии заключается не только в потенцировании термопродукции, но и в развитии компенсаторной периферической вазоконстрикции, необходимой для поддержания АД на фоне висцеральной вазодилатации [23].

Взаимосвязь активации СНС и развития сахарного диабета была продемонстрирована в ряде долгосрочных когортных проспективных исследований, доказавших высокую предиктивную значимость базального уровня норадреналина и гиперсимпатикотонии как факторов риска инсулинорезистентности и сахарного диабета в будущем [26,27]. В дополнение к этому в экспериментальных работах у больных с сахарным диабетом 2 типа было выявлено выраженное повышение тонуса мышечных симпатических нервных волокон в покое в сравнении с пациентами с предиабетом и ожирением [23]. Важно отметить, что у пациентов с сахарным диабетом, не получавших ранее лечение по поводу данного заболевания, по сравне-

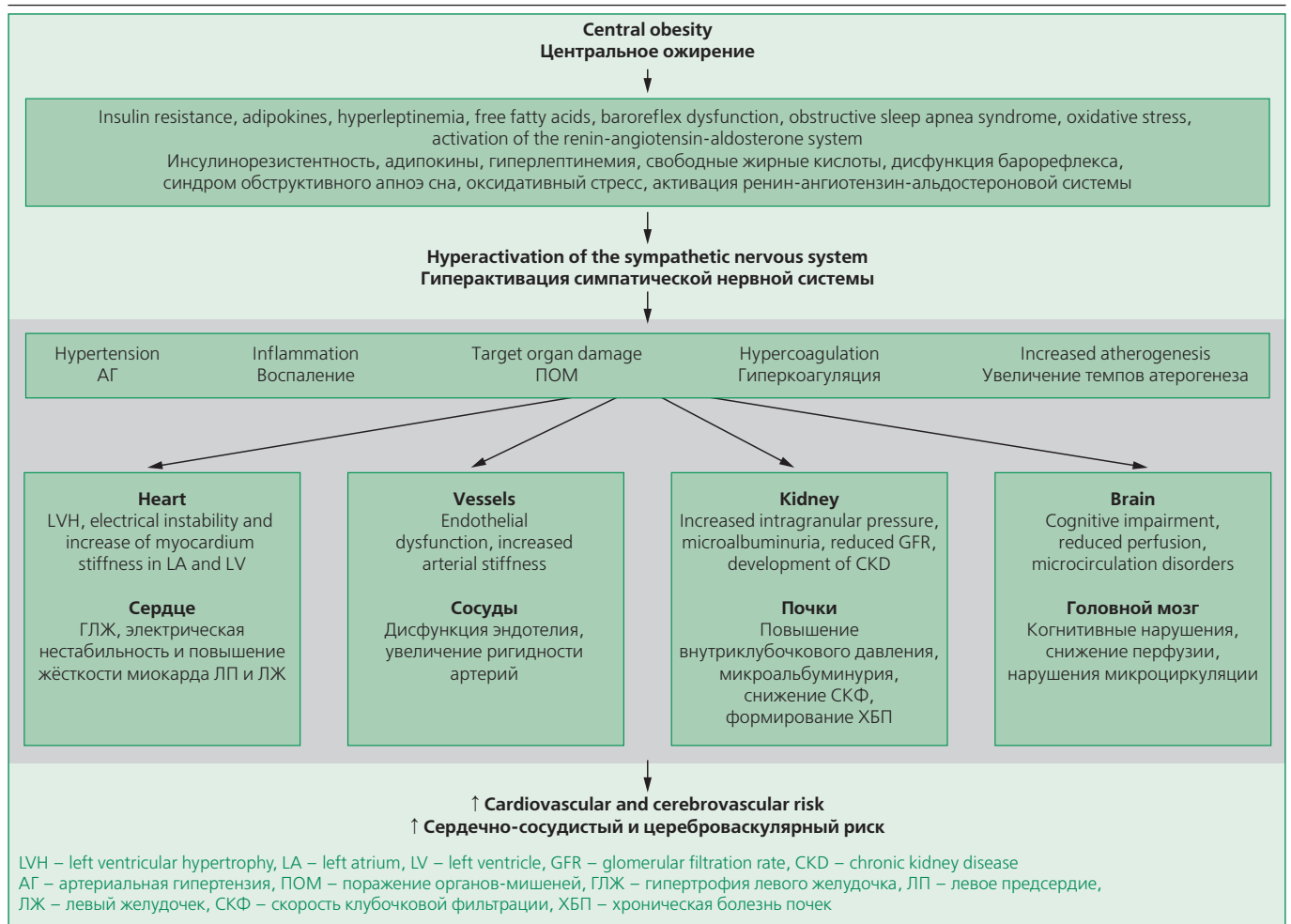


Рисунок 1. Роль симпатической гиперактивации в патогенезе системных нарушений у пациентов с ожирением
Figure 1. The role of sympathetic hyperactivation in the pathogenesis of systemic disorders in patients with obesity

нию с лицами с нарушенной толерантностью к глюкозе имеет место более подчеркнутая сниженная реактивность СНС на поступление в организм глюкозы, а также исходно более высокий уровень норадреналина в артериальной крови, на основании чего можно говорить об усугублении нарушений со стороны центрального отдела СНС по мере перехода предиабета в сахарный диабет [28].

Инсулинорезистентность и, как следствие, развитие гиперинсулинемии представляют собой неотъемлемую часть МС [29]. Взаимосвязь биологических эффектов инсулина и регуляции активности СНС является довольно сложной. С одной стороны, на сегодняшний день имеются доказательства того, что инсулин способен потенцировать гиперсимпатикотонию, напрямую действуя на центральную нервную систему (ЦНС) [23]. Например, в экспериментальных работах на животных введение инсулина в желудочки головного мозга вызывало непосредственную активацию СНС [30]. Несмотря на то, что инсулин не синтезируется в метаболически значимых количествах в ЦНС, он способен проникать через гемато-энцефалический барьер

путем поглощения из системного кровеносного русла [23]. В недавнем исследовании P.A. Cassaglia и соавт. [31] было выявлено, что в головном мозге инсулин активирует СНС, взаимодействуя с дугообразным ядром гипоталамуса. Одновременно активируются нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, продуцирующие нейропептид Y, который вызывает чувство голода. Считается, что перевозбуждение СНС, опосредованное инсулином, связано с его недостаточным супрессивным влиянием на эти зоны. В норме после еды высвобождающийся инсулин оказывает проанероксигенное действие на ЦНС и подавляет аппетит, стимулируя нейроны гипоталамуса, ответственные за синтез проопиомеланокортина, и ингибируя образование нейропептида Y. В условиях хронически существующего избыточного поступления пищевых субстратов в организм и переизбытка возникает парадоксальная чрезмерная экспрессия гена нейропептида Y, являющаяся следствием опосредованных гиперинсулинемией дефектов в рецепторах к инсулину и в инсулин-ассоциированных сигнальных путях. В конечном счете все эти нарушения выступают в ка-

честве триггеров «центральной инсулинорезистентности». Активация центральных нервных клеток, продуцирующих нейропептид Y, провоцирует стимуляцию аппетита, в том числе, через повышение тонуса симпатической иннервации печени, и, как результат, увеличение высвобождения из нее глюкозы и уже на ее уровне – развитие инсулинорезистентности [23]. Следует также привести данные экспериментальных исследований, в которых показано, что инфузия нейропептида Y в желудочковую систему у лабораторных животных способствовала гиперфагии, гиперинсулинемии, формированию инсулинорезистентности и ожирения [23].

У людей ответ симпатической нервной системы на введение инсулина существенно более гетерогенный. Как установлено на контингенте молодых здоровых лиц [23], инъекции инсулина на фоне постоянного гликемического уровня ведут к локальному увеличению активности симпатических нервов скелетных мышц, однако повышения тонуса СНС в почках в такой ситуации не наблюдается [32, 33]. Принимая во внимание тот факт, что гиперинсулинемия вызывает лишь локальное повышение тонуса периферического отдела СНС (преимущественно в скелетных мышцах и печени), а у больных с ожирением и АГ доказано наличие усиленного выделения норадреналина из симпатических нервных проводников, иннервирующих почки, можно предположить наличие дополнительных патогенетических механизмов гиперсимпатикотонии у данной категории пациентов.

Висцеральная белая жировая ткань является эндокринно-активной структурой, продуцирующей большое количество адипокинов и биологически активных веществ, которые, в свою очередь, усугубляют нарушения, сопутствующие МС – АГ, инсулинорезистентность, гипергликемию, воспаление, а также способствуют повышению тонуса СНС [23, 34]. Подчеркивая клиническую значимость именно абдоминального типа ожирения, следует указать, что среди различных параметров, характеризующих локализацию жировой ткани в организме, наиболее сильную взаимосвязь с активностью СНС у взрослых демонстрирует объем висцерального жира в области живота [23]. В частности, у мужчин с абдоминальным ожирением тонус симпатических нервов на 55% превышает таковой у лиц мужского пола, у которых подкожно-жировая равномерно распределена по телу [23].

Экспериментальные данные показывают, что триггерами гиперсимпатикотонии в такой ситуации могут выступать незатерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) и лептин [23, 29, 34].

Повышение концентрации в плазме крови НЭЖК относят к одному из маркеров нарушения толерантности к глюкозе [29]. Кроме того, в исследованиях до-

казана взаимосвязь между увеличением содержания НЭЖК в крови и ростом АД. На фоне применения β -адреноблокаторов (β -АБ) происходит снижение уровня НЭЖК [29], что косвенно указывает на участие СНС в процессах сопряжения повышения АД и увеличения концентрации в кровеносном русле НЭЖК. Резкий рост уровня в крови НЭЖК сопровождается ростом чувствительности $\alpha 1$ -адренорецепторов к пресорным воздействиям, подъемом АД и усилением активности мышечных симпатических нервов. НЭЖК также способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать у людей с нормальной массой тела стимулирующее влияние на СНС посредством центральных механизмов и подавлять кардиовагальный барорефлекс как у худых лиц, так и у пациентов с ожирением [34]. Кроме того, НЭЖК потенцируют образование ингибитора первого типа тканевого активатора плазминогена, который служит посредником во взаимосвязи между повышением уровня НЭЖК при ожирении и гиперсимпатикотонией. Тем не менее, точная роль НЭЖК в функционировании СНС нуждается в дальнейшем изучении и остается предметом дискуссий [23, 29, 34].

Лептин был открыт в 1994 г., он представляет собой пептид, состоящий из фрагментов 167 аминокислот и имеющий молекулярную массу 16 кДа [34]. Лептин секретируется адипоцитами в объеме прямо пропорциональном количеству жировой ткани в организме. Физиологические эффекты данного адипокина заключаются в формировании сигнала в ЦНС по принципу обратной связи о размерах депонированной энергии в виде жировой ткани [34]. В норме лептин вызывает анорексигенный эффект, взаимодействуя с нейронами гипоталамуса и вызывая их де- или гиперполяризацию. К другим зонам ЦНС, где локализованы рецепторы к лептину, относятся дорсомедиальный гипоталамус, субфornикальный орган, сосудодвигательный центр ствола головного мозга, латеральное промежуточное ядро спинного мозга. При ожирении возникает лептинорезистентность, связанная с изменением структуры экспрессируемых рецепторов к лептину, в результате чего они не активируются при взаимодействии с данным адипокином, и, в конечном счете, не реализуются его физиологические эффекты [34].

В ранних экспериментальных работах была обнаружена положительная взаимосвязь между концентрацией лептина в крови и активностью мышечных симпатических нервов [35]. Кроме того, введение данного пептида грызунам непосредственно в гипоталамус вело за собой повышение тонуса СНС в коричневой жировой ткани, надпочечниках и почках [35]. В более поздних клинических исследованиях продемонстрирована роль острой гиперлептинемии как триггера увеличения активности мышечных симпатических нер-

вов [35]. Интересен факт, что, казалось бы, гиперлептинемия должна влиять на уровень АД, в том числе, и через почечные механизмы, однако, повышение концентрации этого адипокина в крови оказывает сравнительно небольшое влияние на уровень АД, несмотря на существенную активацию СНС [35]. Предполагается, что это связано с образованием оксида азота (NO), продукция которого сходным образом стимулируется лептином, и который, как известно, реализует вазодилатирующий эффект, вследствие чего рост АД оказывается незначительным.

Впоследствии в исследовании М. Aizawa-Abe и соавт. [36] было показано, что у трансгенных мышей с эктопической гиперпродукцией лептина в печени имело место повышение АД, которое развивалось прогрессивно в течение нескольких дней параллельно с умеренным ростом активности СНС, последняя, однако, не достигала уровня, вызывающего вазоконстрикцию, но была достаточной для усиления реабсорбции ионов натрия в почках. В данной работе влияние лептина на АД полностью устранялось на фоне применения α/β -адреноблокаторов. Интересно отметить, что, согласно результатам М. Carlyle и соавт. [37], после медикаментозной блокады адренергических нервных влияний инфузии лептина сопровождались даже снижением АД. Как предполагают авторы, это могло быть связано с продукцией NO и, отчасти, снижением массы тела.

Влияние продукции NO на уровень АД при гиперлептинемии нашло свое подтверждение в экспериментальной работе J.J. Кюо и соавт. [38]. Авторы доказали, что после блокады синтеза NO способность лептина потенцировать развитие АГ и увеличивать частоту сердечных сокращений существенно возрастала, несмотря на уменьшение аппетита и снижение веса. Кроме того, в исследованиях последних лет появились данные о роли лептина не только в образовании NO, но и эндотелина-1 – мощнейшего вазоконстриктора [38].

В недавнем исследовании J. Ciriello [39] было обнаружено, что лептин, взаимодействуя с нейронами ядра солитарного тракта, приводит к нарушению их посреднической функции в формировании реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на афферентацию из барорефлекторной зоны дуги аорты, а также модулирует активность нервных клеток переднего мозга в ответ на импульсацию от барорецепторов сосудов, что сопровождается изменением тонуса симпатических волокон поясничной области, почек и симпатических висцеральных нервов, и несет за собой отчетливый рост АД.

Исходя из представленных выше данных, можно сделать вывод, что с патогенетической точки зрения, с учетом способности лептина вызывать гиперсимпатикотонию, данный адипопокин у пациентов с ожи-

рением должен рассматриваться как потенциальный фактор, ведущий к развитию АГ, поскольку в условиях МС, как правило, наблюдается сопутствующая дисфункция эндотелия и, как следствие, дефицит NO с его вазодилатирующими и прогипотензивными свойствами. Также имеет место сочетанная лептинорезистентность, ассоциирующаяся с невосприимчивостью организма к анорексигенным эффектам лептина, в результате чего происходит рост массы тела, предрасполагающий к повышению АД.

В силу сложного и многокомпонентного патогенеза нарушений, наблюдаемых при ожирении и МС, активация симпатического отдела нервной системы также имеет полиэтиологичный характер, и еще одной гипотезой, объясняющей развитие гиперсимпатикотонии при данных состояниях, являются нарушения в барорефлекторном аппарате магистральных артерий [8, 23, 40]. Артериальный барорефлекс представляет собой механизм, благодаря которому демпфируются (гасятся) пульсативные колебания АД, возникающие в ходе сердечного цикла [23]. Согласно исследованиям физиологически функционирующий барорефлекс является важнейшим супрессором (ограничителем) гиперсимпатикотонии при повышении АД [8, 23, 40]. У пациентов с МС наблюдаются нарушения в работе данного рефлекса, индуцированные как стимуляцией барорецепторов, так и их деактивацией, и ведущие в итоге, к подавлению или возбуждению СНС [23]. В настоящее время показано [23], что ослабление барорефлекса, закономерно развивающееся на фоне висцерального ожирения, АГ, инсулинорезистентности, при раннем дебюте сахарного диабета может иметь существенное значение для возникновения гиперсимпатикотонии при МС.

В частности, заслуживают внимания исследования G. Grassi и соавт. [41, 42], в которых внутривенно вводились фенилэфрин и нитропруссид, и методом микронейрографии оценивалось изменение тонуса СНС в ответ на колебания АД. В этих работах было показано наличие барорефлекторных нарушений у лиц с ожирением, причем, они в большей степени выражены при висцеральном (абдоминальном, центральном) его типе по сравнению с периферическим. Кроме того, авторы продемонстрировали, что более серьезные патологические перестройки в функционировании барорефлекса характерны для пациентов с сочетанием ожирением и АГ.

Следует еще раз указать, что между степенью сохранности барорефлекса и тонусом СНС присутствует обратная взаимосвязь, то есть, чем сильнее угнетается вышеуказанный рефлекс, тем больше повышается активность адренергической нервной системы [23, 40]. Главной барорецепторной зоной, безусловно, является дуга аорты и каротидный синус, однако возникающие

нарушения также могут затрагивать и кардиопульмональный сосудистый тракт, и хеморецепторы сосудов [8].

На сегодняшний день спорным остается вопрос о причинах развития дисфункции барорефлекса при ожирении и АГ. Одни авторы считают, что снижение афферентации с рецепторных зон обусловлено снижением растяжимости магистральных артерий и снижением на фоне этого чувствительности рецепторов к изменению центрального АД [40]. С другой стороны, возможно развитие десенситизации (снижения чувствительности) барорецепторов на фоне персистирующего повышения АД [23]. Не исключено также, что в эти нарушения вовлечены иные факторы, оказывающие влияние на центральном и/или эффекторном уровне рефлекторной дуги [40].

Еще одним фактором, способствующим повышению тонуса СНС у пациентов с ожирением и МС, является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), характеризующийся периодическим ограничением или прекращением потока воздуха в легкие во время сна вследствие коллапса стенок гортани [29]. СОАС часто встречается у лиц с ожирением (по разным оценкам – в 40-90% случаев), и ожирение само по себе является важным фактором его развития [29]. Во время ночных эпизодов апноэ при СОАС возникает чрезвычайно выраженная активация СНС, в наибольшей мере связанная с раздражением периферических хеморецепторов, которое вызвано аноксией (гипоксией или недостаточностью кислорода), в свою очередь, индуцированной циклически повторяющимися периодами гипо- и апноэ. Кроме того, у пациентов с СОАС имеет место снижение выраженности барорефлекса. Подтверждением гиперсимпатикотонии у лиц с СОАС служит увеличение концентрации норадреналина в плазме крови, а также повышенная импульсная активность непосредственно по андренергическим волокнам [40]. Следует отметить, что даже высказывалось предположение о возможности наличия симпатической гиперактивации у больного с ожирением только при условии сосуществования с СОАС [40]. Также была выдвинута гипотеза, согласно которой длительные периоды симпатической активации в ночное время при выраженном и стойком СОАС могут трансформироваться в хроническое перевозбуждение СНС, сохраняющееся и в часы бодрствования [29].

Иной причиной активации СНС у пациентов с ожирением и МС может служить оксидативный стресс и гипоксия тканей, которые возникают даже безотносительно к СОАС [8]. Так, хроническая гипоксия в висцеральной жировой ткани способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ингибированию NO-синтазы [8]. Помимо этого, метаболиты, образующиеся на фоне гипоксии, могут не-

посредственно воздействовать на центры андренергической нервной системы в головном мозге и амплифицировать (увеличивать) хеморефлекс на периферии. В клинических исследованиях показано, что гипоксия повышает тонус СНС, способствует увеличению АД, росту антифибринолитической активности в плазме крови в виде повышения ингибитора первого типа активатора плазминогена, оксидативному стрессу, формированию провоспалительных и прокоагулянтных состояний [8].

Наконец, гиперсимпатикотонию при ожирении может потенцировать активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8]. В исследованиях установлено, что для ожирения характерно повышение активности РААС, а ангиотензин II способен действовать на симпатические центры головного мозга, приводя к повышению тонуса СНС [8]. Кроме того, множество различных компонентов РААС синтезируется в адипоцитах, причем ряд из них (в частности, ангиотензиноген) в большем количестве продуцируется в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной. Принимая во внимание этот факт, становится понятным, почему именно висцеральное (абдоминальное, центральное) ожирение сопровождается большей активностью СНС.

Поражения органов-мишеней

Клинически важным аспектом коморбидности АГ и ожирения служит более частое развитие в такой ситуации поражения органов-мишеней по сравнению с пациентами с АГ при наличии нормальной массы тела, что обуславливает повышенный риск развития осложнений – инфаркта миокарда и инсульта [14].

В связи с этим следует привести результаты исследования P. Palatini и соавт. [43], которые изучали влияние избыточной массы тела и ожирения на поражение сердца и почек у пациентов молодого и среднего возраста ($n=772$; средний возраст 32-35 лет) с 1 степени АГ (САД 140-159 мм рт.ст. ДАД 90-99 мм рт.ст.), не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии, период наблюдения составил 8 лет. Было обнаружено, что в конце периода наблюдения поражения органов-мишеней в группе пациентов с нормальной массой тела сформировались у 10,7% лиц, в группе с избыточным весом – у 16,4%, в группе с ожирением – у 30,1% ($p<0,001$ между группами). При мультивариантном регрессионном анализе избыточный вес ($p=0,008$) и ожирение ($p<0,001$) служили предикторами поражения органов-мишеней. Ожирение являлось фактором риска развития как гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [отношение шансов (ОШ) 8,5; 95%ДИ 2,7-26,8; $p<0,001$], так и микроальбуминурии (ОШ 3,5; 95%ДИ 1,3-9,6; $p=0,015$). Здесь необходимо отметить, что и ГЛЖ, и

микроальбуминурия являются факторами, которые повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, и это, в частности, постулируется в обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [14].

Такие результаты в значительной степени объясняются негативным влиянием повышенного тонуса СНС на органы-мишени в условиях сочетания АГ и ожирения.

Так, говоря о развитии ГЛЖ на фоне гиперсимпатикотонии, следует указать, что в экспериментальных исследованиях последних лет с применением агонистов β -адренорецепторов были выявлены различные патогенетические основы, объясняющие триггерное действие СНС на увеличение массы миокарда левого желудочка. Преимущественно они реализуются через ядерный аппарат кардиомиоцитов. В первую очередь, развитие ГЛЖ на фоне β -адренергической стимуляцией связано с генетическим сдвигом к фетальному фенотипу миокарда [44]. В такой ситуации происходит активация генов, в норме функционирующих в эмбриональном периоде (ген предсердного натрийуретического пептида, α -актина скелетных мышц и тяжелых цепей β -миозина). Важно подчеркнуть, что в экспериментальных работах индуцированный β -адренергической стимуляцией биосинтез белка в миокарде, приводящий к нарастанию ГЛЖ, а также промоцию фетальных генов миокарда было возможно заблокировать лишь назначением β_1 -адреноблокаторов, но не блокаторами β_2 -адренорецепторов [44]. В дополнение к этому рост массы миокарда на фоне стимуляции β -адренорецепторов, сопровождается увеличением концентрации свободных аминокислот в крови и в тканях сердца, а также интенсификацией синтеза белка в миокарде. Кроме того, под влиянием β -адренергической стимуляции может существенно видоизменяться функциональное состояние генетического аппарата клеток, в том числе, генов, контролирующих рост кардиомиоцитов. β -адренорецепторы способны также стимулировать ГЛЖ через индукцию митоген-активируемых протеинкиназ и фосфатидилинозитол-3-киназы [44-46].

Существенный вклад в развитие поражения почек у лиц с ожирением также вносит повышенная активность симпатической нервной системы, поскольку в этих органах в большом количестве представлены как афферентные, так и эфферентные симпатические волокна, в связи с чем почки позиционируются одновременно в качестве источника и мишени активации СНС [29]. Так, повышенная реабсорбция натрия и нарушенный натрийурез играют одну из ключевых ролей в дебюте АГ при ожирении, и в значительной мере сами опосредованы симпатическими влияниями на почечный аппарат [29]. Справедлива и обратная за-

кономерность: при существующем ожирении повышенное АД, клубочковая гиперфльтрация, нейрогуморальные триггеры и метаболические нарушения могут инициировать повреждение почек. Ситуацию усугубляет активация РААС, механическая компрессия почки окружающей жировой тканью, а также повышение внутрибрюшного давления. Также следует отметить, что ожирение в целом рассматривают в качестве фактора риска прогрессирования поражения почек у пациентов с уже имеющейся их патологией [29].

Накапливается все больше сведений о потенцирующей роли ожирения в усугублении повреждения сосудов [29, 40, 47, 48]. Это подтверждается снижением у пациентов с ожирением резерва кровотока в тканях на фоне нагрузки, нарушением процессов реактивной гиперемии, и, в свою очередь, указывает на наличие эндотелиальной дисфункции [49]. Это находит подтверждение в исследованиях, где была продемонстрирована взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и наличием МС [29, 49]. Другой маркер поражения сосудов – повышенная артериальная жесткость также представляет собой распространенное явление среди пациентов с МС [29]. Необходимо упомянуть Балтиморское исследование старения (Baltimore Longitudinal Study on Aging) [50], в котором была продемонстрирована четкая взаимосвязь между наличием МС и утолщением комплекса интима-медиа. С клинической точки зрения важно подчеркнуть, что увеличение скорости пульсовой волны как маркера, отражающего повышение жесткости артериального русла, в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ присутствует в разделе поражений органов, обусловленных данным заболеванием, а само ее возрастание более 10 м/с, представляет собой фактор, амплифицирующий (увеличивающий) риск развития осложнений (в первую очередь, инфаркта и инсульта) [14].

Важную роль в поражении сосудистого русла у больных с ожирением и МС также играет повышенный тонус СНС. Это подтверждается рядом фактов. Например, из экспериментальных работ известно [40], что односторонняя симпатическая каротидная денервация сопровождается уменьшением толщины стенки сосуда в сравнении с контралатеральной сонной артерией. Кроме того, как установлено [40], симпатические стимулы могут ускорять развитие атеросклеротического поражения сосудов посредством побуждения к делению гладкомышечных клеток в их стенках. СНС также способна оказывать прямое влияние на эндотелиоциты, поскольку они имеют на своей поверхности как β -, так и α_2 -адренорецепторы [47]. Учитывая, что активация эндотелиальных адренорецепторов ведет к высвобождению и релаксирующих (в первую очередь,

NO) и сосудосуживающих факторов, нарушение баланса данных биологически активных веществ на фоне изменений в функционировании СНС может объяснять значение последней в альтерации (изменении структуры клеток) сосудистого ложа [47]. Следует отметить, что в исследованиях показана способность гиперсимпатикотонии вызывать эндотелиальную дисфункцию и ускорять эндотелий-опосредованный атерогенез [47, 48], а симпатические влияния могут стимулировать миграцию макрофагов в сосудистую стенку и усиливать захват эндотелиоцитами липопротеинов низкой плотности [47, 48].

Наконец, существенное значение в поражении сосудов на фоне МС может играть периваскулярная жировая ткань, которая богато иннервирована симпатическими волокнами, а сами адипоциты экспрессируют на своей поверхности андренорецепторы [48]. В условиях гиперактивации СНС периваскулярная жировая ткань инфильтрируется макрофагами, ее цитокиновый профиль смещается в сторону провоспалительных субстанций, что, в конечном счете, и ведет к поражению прилегающего сосуда.

Как известно, в обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 г. [14] в разделе, посвященном оценке поражения органов-мишеней, для выявления поражения головного мозга указана необходимость оценки состояния когнитивных функций у пациентов с АГ. В этой связи интересны результаты ряда работ [51, 52], указывающие на роль ожирения в развитии когнитивной дисфункции.

Так, в работе I. Feinkohl и соавт. [51] был проведен анализ трех исследований (OCTOPUS, DECS, SuDoC) для оценки потенциальных взаимосвязей между когнитивной дисфункцией и ожирением, ИМТ, АГ, уровнем АД и сахарным диабетом. В анализ вошло 1545 пациентов со средним возрастом 61-70 лет, когнитивные нарушения в каждом из включенных в анализ исследований были обнаружены у 8,2-45,6% больных. В ходе объединенного анализа после поправок на пол, возраст, сахарный диабет и АГ авторы обнаружили предиктивную значимость ожирения в качестве фактора риска возникновения когнитивной дисфункции (отношение рисков 1,29; 95%ДИ 0,98-1,72). Увеличение ИМТ на каждый 1 кг/м² ассоциировалось с ростом распространенности когнитивных нарушений на 3% (отношение рисков 1,03; 95%ДИ 1,00-1,06). В литературе имеются и другие подобные результаты [52].

Патофизиологические основы взаимосвязи когнитивных нарушений и ожирения требуют дальнейшего изучения, однако предполагается, что здесь играет роль провоспалительный баланс цитокинов, сопутствующий избыточной массе тела, и сам по себе являющийся фактором риска когнитивных нарушений

[51], и гипертриглицеридемия, которая, как продемонстрировано на моделях животных, тоже оказывает негативное влияние на когнитивные процессы [51]. Вместе с тем еще одним важным механизмом когнитивных нарушений может служить ассоциированное с ожирением системное повреждение сосудистого русла, в котором, как описано выше, существенное значение имеет активация СНС [29, 40, 47, 48].

Роль бета-адреноблокаторов

Учитывая ведущую роль повышенного тонуса СНС в патогенезе развития АГ и поражения органов-мишеней у пациентов с избыточным весом и МС, ниже нам бы хотелось рассмотреть эффекты применения у них β -адреноблокаторов в целом как класса антигипертензивных препаратов, позволяющего подавить симпатическую гиперактивацию, и в частности, эталонного высокоселективного их представителя бисопролола [53, 54], поскольку в устранении негативного влияния андренергической стимуляции на сердечно-сосудистую систему основополагающее и важнейшее значение играет именно блокада β_1 -адренорецепторов.

К настоящему времени у бисопролола накоплена обширная доказательная база антигипертензивной эффективности и способности обеспечивать оптимальный профиль органопroteкции у пациентов с избыточным весом и МС [55-65]. Так, заслуживает внимания исследование В.Б. Мычка и соавт. [55], в котором изучалось влияние монотерапии бисопрололом на показатели суточного мониторирования АД, параметры углеводного, липидного обмена, чувствительность тканей к инсулину и на перфузию головного мозга у пациентов с АГ 1-2 степени в сочетании с МС (n=30; 18 женщин; средний возраст 39,7±5,9 лет), период наблюдения составил 16 нед. У 22 из 30 пациентов исходно присутствовало нарушение толерантности к глюкозе. Бисопролол назначался в виде монотерапии в дозе 5 мг/сут. В результате было установлено, что монотерапия данным β -адреноблокатором приводит к статистически значимому снижению среднего и максимального САД и ДАД в ночное время, а также максимального САД и ДАД в дневные часы. В конце периода наблюдения произошло статистически значимое уменьшение вариабельности САД и ДАД в дневное время, а также увеличение степени ночного снижения САД и ДАД. Особенно важно подчеркнуть, что по итогам исследования не было обнаружено статистически значимого изменения показателей углеводного обмена (уровня глюкозы крови натощак и после приема пищи), концентрации инсулина в крови натощак и гликемического индекса, характеризующего чувствительность тканей к инсулину. Сходным образом на фоне терапии бисопрололом отсутствовала динамика в липидном спектре крови –

уровне общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов. Прежними остались масса тела и окружность талии у пациентов, участвовавших в исследовании. Авторы также продемонстрировали, что при приеме бисопролола перфузия головного мозга не только не ухудшилась, но и отмечался тренд к ее улучшению: до начала лечения дефект накопления радиофармпрепарата составлял $23,7 \pm 8\%$, а в конце периода наблюдения – $21,4 \pm 6,9\%$. На основании таких результатов был сделан вывод о метаболически нейтральном действии бисопролола, благодаря которому данный препарат можно рекомендовать пациентам с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена и МС.

Рассматривая влияние β -адреноблокаторов как класса на состояние когнитивных функций, следует отметить, что на сегодняшний день имеются исследования, доказывающие благоприятные эффекты данных антигипертензивных препаратов в этой сфере. В частности при дополнительном анализе когорты участников Ginkgo Evaluation of Memory Study [56] в возрасте ≥ 75 лет с сохранными когнитивными функциями ($n=1928$) и легкими когнитивными нарушениями ($n=320$) на протяжении в среднем 6,1 лет было выявлено снижение риска развития деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, в группе пациентов, принимавших β -адреноблокаторы в сравнении с теми, кто не получал антигипертензивные препараты (ОР 0,64; 95%ДИ 0,44-0,72; $p<0,01$). Сходные результаты были получены при изучении данных 2197 пациентов с АГ, включенных в проспективное когортное исследование The Honolulu-Asia Aging Study [57]. Согласно дизайну работы все участники были мужчинами (средний возраст 77 лет), и исходно нарушения когнитивных функций у них отсутствовали. В результате было показано, что применение β -адреноблокаторов в качестве монотерапии стойко ассоциируется со снижением риска возникновения когнитивных нарушений в сравнении с больными, не принимающими антигипертензивные препараты, с поправкой на множественные сопутствующие факторы (коэффициент заболеваемости [incidence rate ratio] 0,69%; 95%ДИ 0,50-0,94). В дополнение к этому необходимо указать, что подобной взаимосвязи между когнитивным статусом и монотерапией антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками и вазодилататорами в данном исследовании обнаружено не было. В исследовании M.L. Johnson и соавт. [58] у пациентов с сахарным диабетом ($n=377838$; средний возраст $75,53 \pm 6,07$ лет) β -адреноблокаторы снижали риск развития деменции на 4%. Сходным образом G. Wagner и соавт. [59] обнаружили, что применение β -адреноблокаторов обратно взаимосвязано

с возникновением новых случаев деменции (отношение шансов 0,79; 95%ДИ 0,61-0,99).

Потенциальные механизмы нейропротективного действия β -адреноблокаторов в целом остаются неясными, и нуждаются в дальнейшем изучении, однако предполагается, что здесь может играть роль восстановление структурно-функциональной целостности системы микроциркуляторного русла и нейронов, торможение нейродегенеративных процессов, в том числе, ведущих к ангиопатиям, отложению амилоида, увеличению свободного периартериолярного пространства, микроинфарктам и, непосредственно, к атрофии вещества головного мозга [60].

Также необходимо привести данные исследования В.А. Невзоровой и соавт. [61], которые изучали эффективность терапии АГ бисопрололом и его комбинацией с метформином у пациентов с признаками МС, а также оценивали влияние такой терапии на параметры углеводного обмена, липидного спектра крови и уровень микроальбуминурии. В работу вошли 20 пациентов с АГ 2 степени (средний возраст $55,3 \pm 2,2$ лет; средний ИМТ $32,1 \pm 2,7$ кг/м²), которые в дальнейшем были разделены на 2 группы по 10 человек в каждой. Больным из первой группы назначали бисопролол в стартовой дозировке 2,5 мг/сут с возможностью ее дальнейшей титрации до 10 мг/сут, участники второй группы принимали бисопролол в дозе 2,5-10 мг/сут в сочетании с метформином в стартовой дозе 850 мг/сут с ее увеличением через 14 дней до 1700 мг/сут. Период наблюдения составлял 24 нед. В результате исследования было показано статистически значимое снижение САД и ДАД ($p<0,05$). В первой группе отмечалась тенденция к снижению содержания инсулина (исходно $12,34 \pm 2,5$ мкЕ/л, через 24 нед – $9,86 \pm 1,7$ мкЕ/л), а во второй группе такое снижение достигало статистически значимого уровня ($p<0,05$) – с $15,09 \pm 1,8$ мкЕ/л до $9,91 \pm 1,5$ мкЕ/л. В конце периода наблюдения произошло статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровня триглицеридов в обеих группах (с $1,99 \pm 0,7$ ммоль/л и $2,15 \pm 0,9$ до $1,44 \pm 0,6$ и $1,48 \pm 0,6$ ммоль/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно). Неблагоприятного влияния бисопролола на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности обнаружено не было. Кроме того, в обеих группах отмечалась тенденция к снижению выраженности микроальбуминурии, что косвенно может указывать на нефропротективное влияние бисопролола и возможности коррекции поражения почек у лиц с АГ и МС.

Имеются данные [62] о благоприятном влиянии бисопролола на уровень адипокинов, в частности, о способности данного препарата снижать уровень висстафина, биологически активного вещества, синтезируемого в адипоцитах, и напрямую коррелирующего

с выраженностью инсулинорезистентности и объемом жировой ткани.

Показаны положительное влияние бисопролола на регресс ГЛЖ, что закономерно, поскольку, как уже указывалось выше, симпатическая гиперактивация играет потенцирующую роль в росте массы миокарда, взаимодействуя с кардиомиоцитами преимущественно на уровне их ядерного аппарата. Так, в работе Р. Gosse и соавт. [63] сравнивали эффективность бисопролола в дозе 10-20 мг и эналаприла в дозе 20-40 мг у 56 пациентов с АГ. Через 6 мес терапии индекс массы миокарда левого желудочка статистически значимо уменьшился в обеих группах: в группе бисопролола на 11,4%, а в группе эналаприла – на 7%. Выявленные различия не имели статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к более выраженному регрессу ГЛЖ именно на фоне применения бисопролола. В другом исследовании оценивали органопротективные эффекты бисопролола в дозах 5-10 мг у 30 больных АГ, имевших ГЛЖ по данным эхокардиографии [64]. Через 6 мес лечения индекс массы миокарда левого желудочка статистически значимо снизился на 14,6%, а толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки статистически значимо уменьшились на 8 и 9%, соответственно, без изменения объема полости и фракции выброса.

Наконец, доказано благоприятное влияние бисопролола на эндотелиальную функцию. В частности, в двойном-слепом рандомизированном клиническом исследовании Z.P. Lin и соавт. [65] изучалось влияние бисопролола на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и накопление технеция сестамиби ($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI) в миокарде, которое отражает наличие жизнеспособных кардиомиоцитов. В работу вошли 222 пациента, которые имели АГ и симптомы стенокардии. Всем участникам проводилась эхокардиография с анализом (ЭЗВД) на плечевой артерии, коронароангиография, радионуклидная вентрикулография. Больные были разделены на две группы, пациенты первой группы (n=162) вместе со стандартной схемой лечения получали бисопролол в дозе 1,25-10 мг/сут, людям из

второй группы (n=60) бисопролол не назначался. Период наблюдения составлял 12 мес. В результате было обнаружено, что в группе бисопролола ЭЗВД и накопление $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI статистически значимо возросло ($p<0,05$), причем, более выраженное улучшение данных параметров имело место у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Авторы пришли к выводу, что применение бисопролола способствует улучшению эндотелиальной функции и повышает жизнеспособность кардиомиоцитов.

Заключение

Ожирение и МС представляют собой актуальные проблемы современного общества, и в их патогенезе ключевую роль играет гиперактивация СНС, которая несет за собой целый каскад неблагоприятных влияний на организм человека, стойко повышая уровень АД и существенно усугубляя поражение органов-мишеней, тем самым негативно сказываясь на прогнозе для пациента, значительно увеличивая сердечно-сосудистый риск. В такой клинической ситуации наиболее рациональной тактикой ведения больного является использование β -адреноблокаторов как препаратов, подавляющих гиперсимпатикотонию. Среди представителей β -адреноблокаторов выбор бисопролола в качестве основополагающего препарата в схеме лечения представляет собой исключительно важный и необходимый подход, поскольку данный препарат, являясь эталонным высокоселективным лидером класса, обладает также обширной доказательной базой выраженных антигипертензивных и органопротективных свойств, в том числе, у лиц с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом, что имеет первоочередное значение у данной категории пациентов.

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

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

References / Литература

1. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi:10.1159/000442721.
2. World Health Organization: World Health Statistics 2015. Geneva: WHO; 2015.
3. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
4. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-5.
5. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
6. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10 (In Russ.) [Шальнова С. А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017; 16(4): 4-10]. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
7. O'Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1-12. doi:10.1111/obr.12229.
8. Seravalle G., Grassi G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):175-9. doi:10.1007/s40292-016-0137-4.
9. Kotchen T.A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1170-8. doi:10.1038/ajh.2010.172.

10. Aronow W.S. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):350. doi:10.21037/atm.2017.06.69.
11. Bhaskaran K., Dos-Santos-Silva I., Leon D.A., et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):944-953. doi:10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
12. Jiang J., Ahn J., Huang W.Y., Hayes R.B. Association of obesity with cardiovascular disease mortality in the PLCO trial. *Prev Med.* 2013;57(1):60-4. doi:10.1016/j.ypmed.2013.04.014.
13. Ponce-Garcia I., Simarro-Rueda M., Carbayo-Herencia J.A., et al.; Group of Vascular Diseases from Albacete. Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127369. doi:10.1371/journal.pone.0127369.
14. 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.
15. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (National Clinical Recommendations). [cited Apr 04, 2019]. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. (In Russ.) [Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации). Цитировано 04.01.2019. Доступно из: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
16. Ostchega Y., Hughes J.P., Terry A., et al. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1271-8. doi:10.1038/ajh.2012.120.
17. de Koning L., Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28(7):850-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm026.
18. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-23. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
19. 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.
20. Hamer M., O'Donovan G., Stensel D., Stamatakis E. Normal-Weight Central Obesity and Risk for Mortality. *Ann Intern Med.* 2017;166(12):917-8. doi:10.7326/L17-0022.
21. Mindell J., Biddulph J.P., Hirani V., et al. Cohort profile: the health survey for England. *Int J Epidemiol.* 2012;41(6):1585-93. doi:10.1093/ije/dyr199.
22. Sahakyan K.R., Somers V.K., Rodriguez-Escudero J.P. et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):827-35. doi:10.7326/M14-2525.
23. Thorp A.A., Schlaich M.P. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2015;2015:341583. doi:10.1155/2015/341583.
24. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med.* 1986;61(236):1081-90.
25. Esler M., Rumantir M., Wiesner G., et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* 2001;14(11 Pt 2):304S-309S.
26. Flaa A., Aksnes T.A., Kjeldsen S.E., et al. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism.* 2008;57(10):1422-7. doi:10.1016/j.metabol.2008.05.012.
27. Carnethon M.R., Golden S.H., Folsom A.R., et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987-1998. *Circulation.* 2003;107(17):2190-5. doi:10.1161/01.CIR.0000066324.74807.95.
28. Straznicky N.E., Grima M.T., Sari C.I. et al. Neuroadrenergic dysfunction along the diabetes continuum: a comparative study in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes.* 2012;61(10):2506-16. doi:10.2337/db12-0138.
29. Lambert G.W., Straznicky N.E., Lambert E.A., et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2010 May;126(2):159-72. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.02.002.
30. Muntzel M.S., Morgan D.A., Mark A.L., Johnson A.K. Intracerebroventricular insulin produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* 1994;267(5 Pt 2):R1350-5. doi:10.1152/ajpregu.1994.267.5.R1350.
31. Cassaglia P.A., Hermes S.M., Aicher S.A., Brooks V.L. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol.* 2011;589(Pt 7):1643-62. doi:10.1113/jphysiol.2011.205575.
32. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991;87(6):2246-52. doi:10.1172/JCI115260.
33. Gudbjörnsdóttir S., Friberg P., Elam M., et al. The effect of metformin and insulin on sympathetic nerve activity, norepinephrine spillover and blood pressure in obese, insulin resistant, normoglycemic, hypertensive men. *Blood Press.* 1994;3(6):394-403.
34. Canale M.P., Manca di Villahermosa S., Martino G., et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:865965. doi:10.1155/2013/865965.
35. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
36. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H., et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest.* 2000;105(9):1243-52. doi:10.1172/JCI8341.
37. Carlyle M., Jones O.B., Kuo J.J., Hall J.E. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension.* 2002;39(2 Pt 2):496-501. doi:10.1161/hy0202.104398.
38. Kuo J.J., Jones O.B., Hall J.E. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension.* 2001;37(2 Pt 2):670-6. doi:10.1161/01.HYP.37.2.670.
39. Ciriello J. Leptin in nucleus of the solitary tract alters the cardiovascular responses to aortic baroreceptor activation. *Peptides.* 2013;44:1-7. doi:10.1016/j.peptides.2013.03.021.
40. Mancia G., Bousquet P., Elghozi J.L., et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007;25(5):909-20. doi:10.1097/HJH.0b013e328048d004.
41. Grassi G., Dell'Oro R., Facchini A., et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens.* 2004;22(12):2363-9. doi:10.1097/00004872-200412000-00019.
42. Grassi G., Seravalle G., Cattaneo B.M., et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 1):560-3. doi:10.1161/01.HYP.25.4.560.
43. Palatini P., Saladini F., Mos L., et al. Obesity is a strong determinant of hypertensive target organ damage in young-to-middle-age patients. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(2):224-9. doi:10.1038/ijo.2012.32.
44. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev.* 2007;12(1):66-86. doi:10.1007/s10741-007-9007-4.
45. Yang J., Liu Y., Fan X., et al. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. *Heart Fail Rev.* 2014;19(6):799-814. doi:10.1007/s10741-013-9417-4.
46. Heineke J., Molkentin J.D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(8):589-600. doi:10.1038/nrm1983.
47. Lobato N.S., Filgueira F.P., Akamine E.H., et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(5):392-400. doi:10.1590/S0100-879X2012007500058.
48. Saxton S.N., Withers S.B., Heagerty A.M. Emerging Roles of Sympathetic Nerves and Inflammation in Perivascular Adipose Tissue. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Feb 12. doi:10.1007/s10557-019-06862-4.
49. Grassi G. Obesity, target-organ damage and cardiovascular risk. *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 2008;7(12). [cited by Apr 04, 2019]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-7/Obesity-target-organ-damage-and-cardiovascular-risk>.
50. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C., et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1388-95. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.061.
51. Feinkohl I., Lachmann G., Brockhaus W.R. et al. Association of obesity, diabetes and hypertension with cognitive impairment in older age. *Clin Epidemiol.* 2018;10:853-62. doi:10.2147/CLEP.S164793.
52. Elias M.F., Elias P.K., Sullivan L.M., et al. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(2):260-8. doi:10.1038/sj.ijo.802225.
53. Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu. The bisoprolol - a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(1):103-7. (In Russ.). [Луккина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6(1):103-7]. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-1-103-107.
54. Oganezova L.G. Bisoprolol - optimal beta-blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2012;11:560-2. (In Russ.). [Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Русский Медицинский Журнал. 2012;11:560-2].
55. Mychka V.B., Sharipova G.Kh., Flegontova N.V., Chazova I.E. Beta-adrenoblockers in patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(2):55-59. (In Russ.). [Мычка В.Б., Шарипова Г.Х., Флегонтова Н.В., Чазова И.Е. Применение β-адреноблокаторов у больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008;7(2):55-59].
56. Yasar S., Xia J., Yao W., et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology.* 2013;81(10):896-903. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35228.
57. Gelber R.P., Ross G.W., Petrovitch H., et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology.* 2013;81(10):888-95. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a351d4.
58. Johnson M.L., Parikh N., Kunik M.E., et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement.* 2012;8(5):437-44. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2414.
59. Wagner G., Icks A., Abholz H.H., et al. Antihypertensive treatment and risk of dementia: a retrospective database study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(3):195-201. doi:10.5414/CP201284.
60. Rouch L., Cestac P., Hanon O., et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs.* 2015;29(2):113-30. doi:10.1007/s40263-015-0230-6.

61. Nevzorova V.A., Zakcharchuk N.V., Nastradin O.V., Pomogalova O.G. Bisoprolol and metformin in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(5):54-7. (In Russ.). [Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Настрадаин О.В., Помогалова О.Г. Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2007;3(5):54-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2007-3-5-44-46.
62. Skoczylas A., Piecha G., Więcek A. Effects of antihypertensive treatment on plasma apelin, resistin, and visfatin concentrations. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(4):243-53. doi:10.20452/pamw.3390.
63. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dallochio M. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 5:S145-S150.
64. de Teresa E., González M., Camacho-Vázquez C., Tabuenca M.J. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1994;8(6):837-43.
65. Lin Z.P., Dong M., Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(6):794-801.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant, Chair of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Antonina V. Starodubova – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor, Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Tatiana M. Ostroumova – MD, Assistant, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

Dmitry A. Bondarenko – Third Year Student, Medical Faculty, Sechenov University

Сведения об авторах:

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ассистент, кафедра болезней старения, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Стародубова Антонина Владимировна – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; профессор, кафедра факультетской терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Остроумова Татьяна Максимовна – ассистент, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет

Бондаренко Дмитрий Александрович – студент 3 курса, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска.

Часть 1. Кальциноз артерий молочной железы: патоморфология, распространенность, факторы риска

Елена Викторовна Бочкарева^{1*}, Ирина Витальевна Ким¹,
Екатерина Кронидовна Бутина¹, Игорь Дмитриевич Стулин²,
Сергей Александрович Труханов², Борис Александрович Руденко¹,
Сергей Анатольевич Бойцов³, Оксана Михайловна Драпкина¹

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

Кальциноз артерий молочной железы (КМА) является формой кальциноза медиальной оболочки средних и мелких артерий (кальциноза Менкеберга), что отличает его от кальциноза, связанного с атеросклеротическим процессом и локализованного в интиме сосуда. Имеются данные о связи КМА с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что позволяет рассматривать его в качестве нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин. Целью 1-й части обзора является анализ современной литературы, посвященной распространенности КМА, факторам, связанным с его возникновением, и ассоциации КМА с традиционными факторами риска ССЗ. По данным программ онкологического скрининга распространенность КМА составляет в среднем 12,7%, увеличивается с возрастом, достигая 50% у 80-летних женщин, не являясь при этом атрибутом «здорового старения», зависит от расовой и этнической принадлежности. Имеется связь с репродуктивной функцией, частота КМА возрастает в зависимости от количества рожденных детей, при грудном вскармливании, в менопаузе, снижается на фоне гормонозаместительной терапии. Среди курящих женщин частота КМА парадоксальным образом в 2 раза меньше, чем у некурящих. Обнаружение КМА на маммограммах ассоциируется с состояниями, патогенетически связанными с ССЗ: увеличением частоты гиперлипидемии, диабета, хронической болезни почек, снижением костной массы. Имеется сильная корреляция КМА с коронарным кальцием – индикатором коронарного атеросклероза. В то же время отсутствует статистически значимая связь КМА с избыточной массой тела и ожирением, курением, имеется слабая связь с артериальной гипертензией, что может свидетельствовать о самостоятельной патофизиологической роли КМА в развитии сосудистой патологии, и позволяет рассматривать КМА в качестве независимого маркера для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин. Полагают, что КМА является маркером более генерализованной тенденции к развитию медиального кальциноза в других сосудистых областях, приводящей к системному увеличению артериальной жесткости, что способствует развитию ССЗ.

Ключевые слова: кальциноз, артерии молочной железы, распространенность, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., Стулин И.Д., Труханов С.А., Руденко Б.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 1. Кальциноз артерий молочной железы: патоморфология, распространенность, факторы риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):244-250. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-244-250

Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 1. Breast Arterial Calcification: Pathomorphology, Prevalence and Risk Factors

Elena V. Bochkareva^{1*}, Irina V. Kim¹, Ekaterina K. Butina¹, Igor D. Stulin², Sergey A. Trukhanov², Boris A. Rudenko¹,
Sergey A. Boytsov³, Oxana M. Drapkina¹

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127423 Russia

³ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

Breast arterial calcification (BAC) is a type of calcification of the media of the middle and small arteries (Menkeberg's calcification). This distinguishes it from calcification associated with the atherosclerotic process and localized in the intima of the vessel. There are data on the association of BAC with cardiovascular diseases (CVD). This allows it to be considered as a new marker of cardiovascular risk in women. The purpose of the first part of the review is to analyze the current literature on the prevalence of BAC, factors related to its occurrence and the association of BAC with traditional CVD risk factors. The prevalence of BAC (data from cancer screening programs) is about 12.7%, and it increases with age to 50% in 80-year-old women. It is not an attribute of "healthy aging", but depends on race and ethnicity. There is a connection with reproductive function. The frequency of BAC increases with the number of children born, with breastfeeding, in menopause, and decreases during hormone replacement therapy. Smoking women have a BAC frequency 2 times less than non-smokers. Detection of BAC on mammograms is associated with conditions pathogenetically associated with CVD: an increase in the frequency of hyperlipidemia, diabetes, chronic kidney disease, a decrease in bone mass. There is a strong correlation of BAC with coronary calcium (indicator of coronary atherosclerosis). A statistically significant association of BAC with overweight, obesity, and smoking was not found, but there is a weak association with arterial hypertension. This may indicate an independent pathophysiological role of BAC in the development of vascular disorders and allows us to consider BAC as an independent marker for improving cardiovascular risk stratification in women. BAC is believed to be a marker of a more generalized trend towards the development of medial calcification in other vascular areas. This leads to a systemic increase in arterial stiffness and contributes to the development of CVD.

Keywords: calcification, breast arteries, prevalence, risk factors, cardiovascular diseases.

For citation: Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., Stulin I.D., Trukhanov S.A., Rudenko B.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 1. Breast Arterial Calcification: Pathomorphology, Prevalence and Risk Factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):244-250. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-244-250

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

Received / Поступила: 19.02.2019

Accepted / Принята в печать: 25.02.2019

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уровень смертности от коронарной болезни сердца (КБС) среди женщин, в отличие от мужчин, существенно не изменился [1,2]. Напротив, отмечено увеличение распространенности инфаркта миокарда среди женщин 35-54 лет, тогда как у мужчин той же возрастной группы данный показатель снижается [3]. Этот эпидемиологический феномен отражает наличие гендерных различий по ряду параметров, включая распространенность факторов риска, клинические проявления и исходы сердечно-сосудистых событий, и даже различия в патофизиологических механизмах, в том числе, микрососудистые нарушения и дисфункцию эндотелия [4-6]. Высказывается мнение, например, Framingham Risk Score, что использование традиционных инструментов оценки риска приводит к недооценке вероятности КБС у женщин, в результате чего женщин с субклиническими формами заболевания ошибочно относят к группе низкого риска [7]. В связи с этим актуальной и практически важной задачей является поиск новых маркеров, выходящих за рамки традиционных факторов риска и позволяющих улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска в женской популяции.

В настоящее время наблюдается растущий интерес к кальцинозу артерий молочной железы (кальциноз маммарных артерий [КМА]), выявляемому при маммографии, его связи с сердечно-сосудистыми событиями и возможности использования для улучшения стратификации риска. Накопленная информация позволяет рассматривать КМА в качестве нового гендер-специфического маркера для выявления женщин с высоким сосудистым риском и субклиническими формами ССЗ. С учетом данного обстоятельства маммографический скрининг может быть использован в качестве эффективного инструмента для выявления больших групп женщин, нуждающихся в активном профилактическом вмешательстве, что не потребует от системы здравоохранения дополнительных организационных и финансовых ресурсов.

Целью настоящего обзора является анализ современной литературы по КМА и его связи с сердечно-сосудистым риском. 1-я часть обзора посвящена па-

томорфологической рентгенологической характеристике КМА, распространенности, факторам, способствующим его возникновению. Во 2-й части будут представлены материалы по связи КМА с различными клиническими формами ССЗ.

Патоморфология кальциноза маммарных артерий

Известны две патофизиологические модели кальциноза сосудов, различающиеся по локализации кальциевых депозитов: I – кальциноз интимы сосуда, связанный с атеросклеротическим процессом и формированием липидной бляшки; II – кальциноз медиальной оболочки средних и мелких артерий, так называемый «кальциноз Менкеберга», к которому, в частности, относится КМА. Кальциноз Менкеберга представляет собой неокклюзирующую кальцификацию медиальной оболочки артерий конечностей и молочной железы [8], и может указывать на вероятность медиального кальциноза артерий в других сосудистых областях [9,10].

Несмотря на то, что кальциноз интимы и кальциноз медиальной оболочки захватывают разные отделы сосудистой стенки, обе формы являются следствием каскада воспалительных изменений, затрагивающих гладкомышечные клетки, и приводят к повышению жесткости артерий и снижению адаптации к нагрузкам [8,11].

Рентгенологические критерии оценки кальциноза маммарных артерий

КМА легко визуализируется на маммограмме и отличается от злокачественного кальциноза молочной железы и ее протоков по размерам, морфологии и распространенности. Характерной особенностью КМА являются бесструктурные/аморфные участки кальциноза, связанные в две параллельные линии в виде так называемых «трамвайных путей» (англ. tram tracks) (рис. 1) [12].

При стандартном описании маммографии по шкале BI-RADS нормальная маммограмма с КМА имеет категорию 1 (отрицательная) или 2 (доброкачественная) [13], но чаще КМА не регистрируется вообще, как не имеющий отношение к диагностике рака молочной железы.

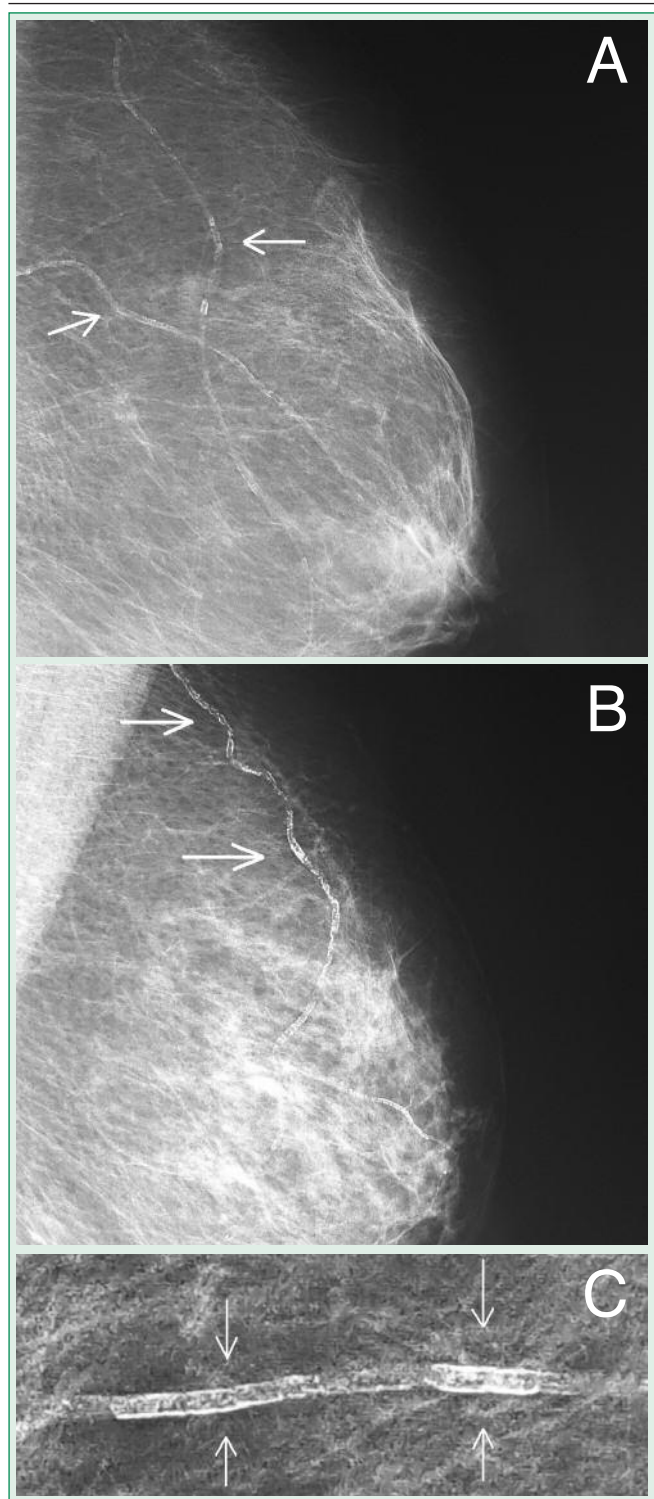


Figure 1. Breast artery calcification on a mammogram.
A. Female, 66 years old; left oblique projection. Calcification of the walls of 2 arteries (arrows). **B.** Female 59 years old; left oblique projection. Calcification of the arterial wall (arrows). **C.** Female 59 years old. Enlarged fragment of a digital mammogram in the left oblique projection. Arrows indicate areas of calcification in the form of tram tracks
Рисунок 1. Кальциноз артерий молочной железы на маммограмме.

A. Женщина 66 лет; левая косая проекция. Кальциноз стенок 2-х артерий (стрелки). **B.** Женщина 59 лет; левая косая проекция. Кальциноз артериальной стенки (стрелки). **C.** Женщина 59 лет. Увеличенный фрагмент цифровой маммограммы в левой косой проекции. Стрелками указаны участки кальциноза в виде «трамвайных путей» (tram tracks)

В ряде научных исследований для количественной оценки КМА применяется 12-балльная шкала, в которой учитывается число вовлеченных артерий, протяженность кальцинированных участков и их плотность [14,15]. Индекс КМА может иметь показатель от 0 до 12 для каждой молочной железы. В зависимости от индекса КМА выделяют 3 категории или степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую.

Имеются и другие, более простые [16] и более сложные способы количественной оценки КМА, в том числе, **валидизированные** с помощью компьютерной томографии [17]. Известен денситометрический метод определения массы КМА (в мг), что позволяет избежать субъективизма при оценке количественных параметров кальциноза, но требует наличия специального высокотехнологичного оборудования для цифровой маммографии [11].

Факторы, связанные с распространенностью кальциноза маммарных артерий

Сведения о распространенности КМА получены в программах скрининга рака молочной железы и позволяют приблизительно оценить частоту этого вида кальциноза в общей популяции женщин в возрасте 40-80 лет. По данным 18 исследований частота КМА в среднем составляет 12,7% (95% доверительный интервал [ДИ] 10,4-15,1) [18]. Распространенность КМА увеличивается с возрастом, с 10% у 40-летних женщин, до приблизительно 50% у 80-летних [18]. По данным 10 исследований совокупный показатель отношения шансов (ОШ) для наличия КМА в каждые последующие 10 лет жизни составляет 2,98 (95%ДИ 2,31-3,85) [18].

Распространенность КМА зависит от расовой и этнической принадлежности. Наибольшая частота КМА наблюдается у латиноамериканок, далее следуют белые и афроамериканки, самая низкая частота КМА у женщин азиатского происхождения [11,18,19].

Несмотря на сильную положительную связь между увеличением возраста и наличием КМА, данный феномен обнаруживается не у всех женщин старшего возраста и не является неперенным/обязательным элементом «здорового старения».

Репродуктивная функция. Распространенность КМА выше среди женщин, имеющих детей, чем среди бездетных – ОШ 3,43 (95%ДИ 2,23-5,27) [18]. С увеличением количества детей частота КМА «дозо-зависимо» увеличивается [20-22]. Отмечена более высокая распространенность КМА среди женщин, кормивших грудью хотя бы одного ребенка, по сравнению с женщинами, имеющими детей, но без грудного вскармливания [21]. Менопауза и ее продолжительность ассоциируются с более высокой распространенностью

КМА, независимо от возраста [23]. Во всех исследованиях гормонозаместительная терапия снижает распространенность КМА, совокупное стандартизованное ОШ составляет 0,56 (95%ДИ 0,370-0,84) [18].

К возможным механизмам влияния деторождения и лактации на развитие КМА относят преходящую гиперкальциемию, а также перерастяжение и микро-травмы молочной железы в период беременности и кормления грудью [21].

Курение парадоксальным образом ассоциируется с меньшей вероятностью КМА, что подтверждается результатами достаточно многочисленных исследований [18,24]. ОШ для наличия КМА у курящих женщин по сравнению с некурящими составляет 0,48 (95%ДИ 0,39-0,60) [18]. Данный феномен не имеет пока приемлемой трактовки, особенно – с учетом известного негативного влияния курения на риск развития ССЗ [24]. Высказывается гипотеза, что воспалительный процесс, связанный с курением и способствующий развитию тромбоза и сосудистой дисфункции, лежащих в основе сердечно-сосудистых событий у курильщиков, имеет некие, пока не установленные особенности, в связи с чем не происходит усиления процессов кальцификации артерий молочной железы и некоторых других сосудистых областей [24-26]. Делаются попытки объяснить низкую распространенность КМА у курящих женщин влиянием никотина на массу тела и метаболизм эстрогенов, а также «селективной выживаемостью» курильщиц без КМА, достигших возраста старше 50 лет [22].

При **гиперлипидемии** наблюдается увеличение частоты КМА, но результаты исследований неоднозначны. По данным мета-анализа 4-х исследований совокупное (комбинированное) ОШ для КМА у женщин с наличием и отсутствием гиперлипидемии составило 1,72 (95%ДИ 0,95-3,09) [18]. Вместе с тем в исследовании N. Sedighi и соавт. статистически значимой связи между этими показателями не найдено, частота КМА при наличии и отсутствии гиперхолестеринемии составляла 39,2% и 28,8%, соответственно ($p=0,12$) [27].

Имеется значительное число исследований взаимосвязи КМА и **артериальной гипертонии**, но их результаты также неоднозначны. По данным исследования N. Sedighi и соавт. ОШ для наличия КМА среди гипертоников по сравнению с нормотониками составляло 3,92 (95%ДИ 2,06-7,42; $p<0,001$) [27]. В противоположность этому в исследовании [23] не выявлено связи КМА с гипертонией, ОШ 0,9 (95%ДИ 0,5-1,7). По данным мета-анализа 12 исследований совокупный показатель ОШ для КМА у гипертоников по сравнению с нормотониками имел пограничное значение 1,20 (95%ДИ 1,00-1,42) [18]. При включении в анализ только исследований хорошего качества

значение ОШ было еще ниже 1,08 (95%ДИ 0,98-1,19).

Не выявлено связи КМА с **индексом массы тела** (ИМТ), совокупный показатель ОШ на каждую единицу измерения ИМТ составлял 0,99 (95%ДИ 0,95-1,04). Частота КМА не зависела от наличия ожирения (ИМТ ≥ 30) [27,28].

Отсутствие статистически значимой связи КМА с такими общеизвестными, традиционными факторами риска ССЗ, как курение и ожирение, а также слабая связь с артериальной гипертонией может свидетельствовать о самостоятельной патофизиологической роли КМА в развитии сосудистой патологии. Это позволяет рассматривать КМА в качестве перспективного суррогатного маркера для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин.

Сахарный диабет второго типа (СД2) ассоциируется с увеличением частоты КМА. Кальциноз медиальной оболочки является основной формой кальциноза артерий при СД2 и одной из причин развития диабетической нейропатии [29]. По данным мета-анализа 14 исследований стандартизованное по возрасту и комплексу других параметров ОШ наличия КМА у больных СД2 по сравнению с лицами без диабета составило 1,88 (95%ДИ 1,36-2,59) [18].

Имеются также данные о более сильной взаимосвязи КМА и СД2. В крупном исследовании, включающем 1609 женщин, частота КМА при наличии и отсутствии СД2 составляла 36,45% и 10%, соответственно ($p<0,001$), ОШ наличия СД2 у женщин с КМА по сравнению с женщинами без КМА составляло 4,5 (95%ДИ 3,2-6,1). На основе выявленной закономерности авторы исследования предлагают использовать маммографический скрининг для выявления женщин, предрасположенных к диабету [30].

Несмотря на то, что связь СД2 с кальцинозом медиальной оболочки сосудов является совершенно очевидной на общеклиническом уровне, молекулярные механизмы развития и прогрессирования кальциноза при диабете окончательно не расшифрованы. Полагают, что на развитие сосудистого кальциноза влияют такие связанные с СД2 и метаболическим синдромом факторы, как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушения минерального обмена и воздействие провоспалительных цитокинов [31-33]. Показано, что высокий уровень глюкозы может стимулировать хондроцитарную дифференциацию гладкомышечных клеток человека, усиливать активность щелочной фосфатазы и кальциноза тканей [34]. В качестве возможных механизмов развития КМА рассматривают также связанные с диабетом нарушения процессов минерализации костной ткани. У больных СД в сыворотке крови наблюдается повышение уровня остеопротегерина – фактора ингибирования остеокластогенеза, играющего

ключевую роль в регуляции плотности кости и активирующего процессы минерализации/кальцификации медиальной и внутренней оболочки артерий [29,35].

Имеются немногочисленные исследования, показавшие связь КМА со **сниженной костной массой** [23,36]. Высказывается предположение, что механизмы развития КМА имеют сходство с процессами биоминерализации, участвующими в образовании костной ткани. Эта гипотеза послужила основой для проведения крупного когортного исследования, включающего 2100 женщин, которым был выполнен комплекс инструментальных и лабораторных исследований для выявления КМА и низкой минеральной плотности кости. Отмечена связь обоих показателей с наличием бессимптомной КБС [15].

Более высокая распространенность КМА наблюдается при **хронической болезни почек** (ХБП). По данным 7-ми исследований частота КМА у женщин с заболеваниями почек существенно превышает таковую в общей популяции, составляет около 25% при 3-й стадии ХБП и достигает 63% при терминальной стадии почечного заболевания (требующей диализа или трансплантации) [18].

Наличие у больных с поздними стадиями ХБП распространенного сосудистого кальциноза как интимы, так и медиальной оболочки является хорошо известным фактом. Но пока нет достаточно ясного представления о том, на каком этапе развития нарушения функции почек и под воздействием каких механизмов происходит усиление процессов кальцинирования артерий. Показано, что частота КМА увеличивается в 2 раза при снижении скорости клубочковой фильтрации (eGFR) <40 мл/мин на 1,73 м², и ключевое значение при этом имеет наличие гиперфосфатемии [17]. Однако данная закономерность была выявлена при ретроспективном анализе в относительно небольшой когорте женщин (n=197), и требует дальнейшего изучения.

С учетом возможных перспектив использования КМА в качестве маркера риска ССЗ существенное значение имеют данные о связи этого показателя с приемом сердечно-сосудистых лекарственных препаратов. Установлено, что развитие КМА может быть инициировано приемом варфарина. По данным обследования 451 женщины распространенность КМА среди принимающих **варфарин** в течение ≥1 года была в 1,5 раза выше, чем у не принимающих препарат (39,0% против 25,9%; p<0,0001) [37]. Механизм подобного эффекта варфарина достаточно понятен и связан с блокированием синтеза матриксного GLA протеина – витамин К-зависимого ингибитора кальцинирования медиальной оболочки артерий [38]. Однако неизвестно, способен ли варфарин также усиливать процессы кальциноза интимы в зоне атеросклеротического поражения.

Коронарный кальций

Количественное определение выраженности кальциноза коронарных артерий (ККА) с помощью электронно-лучевой или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) является одним из признанных методов доклинической диагностики атеросклероза коронарных артерий, и рекомендован для дополнительной оценки сердечно-сосудистого риска [39].

Коронарный кальциевый индекс (КИ), определяемый по стандартному методу Agatston, является признанным маркером асимптомно протекающей КБС [40,41]. Значения КИ варьируют от 0 или отсутствия идентифицируемого заболевания, до >400, что соответствует тяжелому заболеванию. Как показало исследование MESA, высокие значения КИ >300 ассоциируются с семикратным увеличением риска коронарных событий по сравнению с лицами без ККА [42]. Наличие коронарного кальция является основанием для более активной стратегии по коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, включая аспирин, статины, модификацию образа жизни [43,44].

В настоящее время имеется лишь несколько исследований взаимосвязи КМА и коронарного кальция.

В исследовании А. Рессі и соавт. у 74 жительниц Италии <65 лет в постменопаузе без симптомов КБС обнаружена сильная корреляция между КМА и тяжестью ККА по данным МСКТ. Положительная предсказательная значимость КМА в отношении ККА составляла 95,4%, чувствительность – 70%, специфичность – 86% [45].

В исследовании у 499 здоровых женщин 49-70 лет в периоде постменопаузы, прошедших маммографию, и спустя 9 лет – МСКТ, выявлена сильная корреляция КМА с наличием КИ >0 (ОШ 3,2; 95%ДИ 1,71-6,04), положительная предсказательная значимость КМА составляла 76% [46].

В исследовании по типу «случай-контроль» у 202 женщин установлено, что КМА является сильным независимым предиктором коронарного кальция с ОШ >22. Женщины с КИ по Agatston >400 имели более высокую вероятность наличия КМА (p=0,009), устойчивая связь КМА с КИ >400 сохранялась после стандартизации данных по возрасту, диабету, курению, гиперлипидемии и наследственной отягощенности [47].

Аналогично этому в исследовании у 145 женщин выявлена статистически значимая связь КМА с КИ >11, свидетельствующем, как минимум, о слабом риске КБС [48]. В ретроспективном исследовании у 204 афроамериканок показано, что женщины с КМА имели в 7 раз более высокую вероятность КИ >100, чем при отсутствии КМА [49].

При оценке тяжести коронарного кальциноза у 292 асимптомных женщин по суммарному показателю

кальциноза в 4 основных коронарных артериях (а не по индексу Agatston) также была отмечена статистически значимая связь с КМА ($p < 0,0001$). Наличие тяжелой степени КМА являлось более сильным предиктором ККА, чем стандартные факторы риска – гипертония, гиперлипидемия, диабет, курение и ХБП. Расчеты авторов показывают, что оценка КМА не уступает (является эквивалентной) Framingham Risk Score по возможности выявления женщин с высоким уровнем риска [14].

Заключение

КМА является формой кальциноза медиальной оболочки средних и мелких артерий, что отличает его от кальциноза, связанного с атеросклеротическим процессом, локализованного в интима сосуда. В настоящее время КМА в большинстве случаев рассматривается как случайная маммографическая находка при онкологическом скрининге, и не входит в число признанных факторов риска, несмотря на имеющиеся данные о связи данного показателя с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, что будет предметом обсуждения во 2-й части обзора.

Обнаружение КМА на маммограммах ассоциируется с рядом состояний, имеющих патогенетическую

связь с развитием сердечно-сосудистой патологии: гиперлипидемией, диабетом, ХБП, менопаузой, коронарным кальцием, снижением костной массы.

Вместе с тем, отсутствует связь КМА с такими факторами риска ССЗ, как курение, избыточная масса тела, ожирение, нет убедительно доказанной связи с гипертонией, что может указывать вовлеченность данного феномена в патофизиологические механизмы развития ССЗ, отличные от атеросклеротического процесса. Можно предположить, что КМА является маркером более генерализованной тенденции к развитию медиального кальциноза в других сосудистых областях, приводящей к системному увеличению артериальной жесткости, снижению растяжимости артерий, более высоким пиковым значениям давления в дистальных сосудах, повреждению, ремоделированию, усилению ишемии и развитию клинических проявлений ССЗ.

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

- Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Pepine C.J. et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S4-20. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.072.
- Wilmut K.A., O'Flaherty M., Capewell S. et al. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011 Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation.* 2015;132(11):997-1002. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
- Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med.* 2009;169:1762-6. DOI:10.1001/archinternmed.2009.318.
- Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E. et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3 suppl):S21-S29. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.084.
- Choi B.G., Vilahur G., Cardoso L. et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:211-7. DOI:10.1111/j.1365-2362.2008.01930.x.
- Sharma K., Gulati M. Coronary artery disease in women: a 2013 update. *Glob Heart.* 2013;8:105-12. DOI:10.1016/j.gheart.2013.02.001.
- Michos E.D., Nasir K., Braunstein J.B. et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis.* 2006;184:201-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.004.
- Lanzer P., Boehm M., Sorribas V. et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35:1515-25. DOI:10.1093/eurheartj/ehu163.
- Abou-Hassan N., Tantisattamo E., D'Orsi E.T. et al. The clinical significance of medial arterial calcification in end-stage renal disease in women. *Kidney Int.* 2015;87:195. DOI:10.1038/ki.2014.187.
- Hendriks E.J.E., Beulens J.W.J., Mali W.P.T.M. et al. Breast arterial calcifications and their association with incident cardiovascular disease and diabetes: the Prospect-EPIC cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:859-60. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.015.
- Iribarren C., Sanchez G., Husson G. et al. Multiethnic Study of Breast Arterial Calcium Gradation and Cardiovascular Disease: cohort recruitment and baseline characteristics. *Ann Epidemiol.* 2018;28(1):41-47.e12. DOI:10.1016/j.annepidem.2017.11.007.
- Lai K.C., Slanetz P.J., Eisenberg R.L. Linear breast calcifications. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:W151-W157. DOI:10.2214/AJR.11.7153.
- Sickles E.A., D'Orsi C.J., Bassett L.W. et al. ACR BI-RADS® Mammography. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
- Margolis L., Salvatore M., Hecht H.S. et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:350-60. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.10.022.
- Yoon Y.E., Kim K.M., Han J.S. et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018; pii:S1936-878X(18)30551-5. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
- Yağtu M. Evaluating the Association between Breast Arterial Calcification and Carotid Plaque Formation. *Breast Health.* 2015;11:180-5. DOI:10.5152/tjbh.2015.2544.
- Manzoor S., Ahmed S., Ali A. et al. Progression of Medial Arterial Calcification in CKD. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1328-35. DOI:10.1016/j.ekir.2018.07.011.
- Hendriks E.J., de Jong P.A., van der Graaf Y. et al. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):11-20. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
- Reddy J., Son H., Smith S.J. et al. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol.* 2005;15:344-50. DOI:10.1016/j.annepidem.2004.11.006.
- Maas A.H., van der Schouw Y.T., Mali W.P. et al. Prevalence and determinants of breast arterial calcium in women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2004;94:655-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.05.036.
- Maas A.H., van der Schouw Y.T., Beijerinck D. Arterial calcifications seen on mammograms: cardiovascular risk factors, pregnancy, and lactation. *Radiology.* 2006;240:33-8. DOI:10.1148/radiol.2401050170.
- Bielak L.F., Whaley D.H., Sheedy P.F. et al. Breast arterial calcification is associated with reproductive factors in asymptomatic postmenopausal women. *J Womens Health.* 2010;19:1721-6. DOI:10.1089/jwh.2010.1932.
- Reddy J., Bilezikian J.P., Smith S.J. et al. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2008;93(1):208-11. DOI:10.1210/jc.2007.0693.
- Shah N., Chainani V., Delafontaine P. et al. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification and Atherosclerosis. *Cardiol Rev.* 2014;22(2):69-78. DOI:10.1097/CRD.0b013e318295e029.
- Janssen T., Bannas P., Herrmann J. et al. Association of linear 18F-sodium fluoride accumulation in femoral arteries as a measure of diffuse calcification with cardiovascular risk factors: a PET/CT study. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2013;20:569-77. DOI:10.1007/s12350-013-9680-8.
- Lilly S.M., Qasim A.N., Mulvey C.K. et al. Noncompressible arterial disease and the risk of coronary calcification in type-2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2013;230:17-22. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.004.
- Sedighi N., Radmard A.R., Radmehr A. et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol.* 2011;79:250-6. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.04.007.

28. Iribarren C., Go A.S., Tolstykh I. et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health*. 2004;13:381-9. DOI:10.1089/154099904323087060.
29. Harper E., Forde H., Davenport C. et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL. *Vascular Pharmacology*. 2016;82:30-40. DOI:10.1016/j.vph.2016.02.003.
30. Dale P.S., Mascarenhas C.R., Richards M., Mackie G. Mammography as a Screening Tool for Diabetes. *Journal of Surgical Research*. 2010;159:528-31. DOI:10.1016/j.jss.2008.11.837.
31. Singh D.K., Winocour P., Summerhayes B. et al. Are low erythropoietin and 1,25-dihydroxyvitamin D levels indicative of tubulointerstitial dysfunction in diabetes without persistent microalbuminuria? *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:258-64. DOI:10.1016/j.diabres.2009.06.022.
32. Singh D.K., Winocour P., Farrington K. Review: endothelial cell dysfunction, medial arterial calcification and osteoprotegerin in diabetes. *Br J Diab Vasc Dis Res*. 2010;10:71-7. DOI:10.1177/1474651409355453.
33. Singh D.K., Winocour P., Summerhayes B. et al. Prevalence and progression of peripheral vascular calcification in type 2 diabetes subjects with preserved kidney function. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:158-65. DOI:10.1016/j.diabres.2012.01.038.
34. Bessueille L., Fakhry M., Hamade E. et al. Glucose stimulates chondrocyte differentiation of vascular smooth muscle cells and calcification: a possible role for IL-1 β . *FEBS Lett*. 2015;589:2797-804. DOI:10.1016/j.febslet.2015.07.045.
35. Yaroslavceva M.V., Ulyanova I.N., Galstyan G.R. et al. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF- κ B receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, medial calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Diabetes Mellitus*. 2009;1:25-8. (In Russ.) [Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р. и др. Система остеопротегерин (OPG) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Сахарный Диабет*. 2009;1:25-8].
36. Atci N., Elverici E., Kurt R.K. et al. Association of breast arterial calcification and osteoporosis in Turkish women. *Pak J Med Sci*. 2015;31(2):444-7. DOI:10.12669/pjms.312.6120.
37. Tantisattamo E., Han K.H., O'Neill W.C. Increased Vascular Calcification in Patients Receiving Warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:237-42. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304392.
38. Lomashvili K.A., Wang X., Wallin R., O'Neill W.C. Matrix Gla protein metabolism in vascular smooth muscle and role in uremic vascular calcification. *J Biol Chem*. 2011;286:28715-22. DOI:10.1074/jbc.M111.251462.
39. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
40. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultra-fast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-32.
41. Hecht H.S., Cronin P., Blaha M.J. et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11:74-84. DOI:10.1016/j.jcct.2016.11.003.
42. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336-1345. DOI:10.1056/nejmoa072100.
43. Taylor A.J., Bindeman J., Feuerstein I. et al. Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1337-41. DOI:10.1016/j.jacc.2007.11.069.
44. Ryan A.J., Choi A.D., Choi B.G., Lewis J.F. Breast arterial calcification association with coronary artery calcium scoring and implications for cardiovascular risk assessment in women. *Clin Cardiol*. 2017;40:648-53. DOI:10.1002/clc.22702.
45. Pecchi A., Rossi R., Coppi F. et al. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of postmenopausal women. *Radiol Med*. 2003;106:305-12.
46. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Atsma F. et al. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different. *Eur J Radiol*. 2007;63:396-400. DOI:10.1016/j.ejrad.2007.02.009.
47. Matsumura M.E., Maksimik C., Martinez M.W. et al. Breast artery calcium noted on screening mammography is predictive of high risk coronary calcium in asymptomatic women: a case control study. *Vasa*. 2013;42:429-33. DOI:10.1024/0301-1526/a000312.
48. Chadashvili T., Litmanovich D., Hall F. et al. Do breast arterial calcifications on mammography predict elevated risk of coronary artery disease? *Eur J Radiol*. 2016;85:1121-4. DOI:10.1016/j.ejrad.2016.03.006.
49. Newall D., Meinel F.G., Schoepf U.J. et al. Mammographic detection of breast arterial calcification as an independent predictor of coronary atherosclerotic disease in a single ethnic cohort of African American women. *Atherosclerosis*. 2015;242:218-21. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.004.

About the Authors:

Elena V. Bochkareva – MD, PhD, Head of Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Irina V. Kim – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Ekaterina K. Butina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Igor D. Stulin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Sergey A. Trukhanov – MD, PhD, Assistant, Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Boris A. Rudenko – MD, PhD, Head of Department of Innovative Methods of Cardiovascular and Other Non-Communicable Diseases Prevention, Diagnostics and Treatment

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

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

Сведения об авторах:

Бочкарева Елена Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Ким Ирина Витальевна – к.м.н., н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Бутина Екатерина Крониловна – к.м.н., с.н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Стулин Игорь Дмитриевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней, лечебный факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Труханов Сергей Александрович – к.м.н., ассистент, кафедра нервных болезней, лечебный факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

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

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

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

Исследования антикоагулянтной терапии у «хрупких» пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии

Сергей Николаевич Бельдиев*, Ирина Владимировна Медведева,
Дмитрий Юрьевич Платонов, Галина Юрьевна Труфанова

Тверской государственный медицинский университет. Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

В опубликованной недавно статье [1], посвященной проблемам антикоагулянтной терапии у пациентов с синдромом старческой астении или «хрупкости» (*frailty*), приведены два положения, выделяющие ривароксабан среди других прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК): 1) ни одно из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с ППОАК (за исключением двух РКИ с ривароксабаном – EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE) не содержит данных об участии «хрупких» пациентов; 2) одно из исследований реальной клинической практики продемонстрировало, что из трех ППОАК по сравнению с варфарином только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и ишемического инсульта у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий через 2 года наблюдения. В настоящей работе представлен критический анализ этих положений, в котором показано, что в основе первого положения лежит некорректное использование собирательного понятия «*fragility*» как синонима термина «*frailty*», а второе положение опирается на результаты исследования, имеющего ряд серьезных методологических ограничений.

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):908-16. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.

Ключевые слова: старческая астения, хрупкость, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Для цитирования: Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Труфанова Г.Ю. Исследования антикоагулянтной терапии у «хрупких» пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):251-257. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257

Studies of Anticoagulant Therapy in Frail Elderly Patients: Problems of Terminology and Methodology

Sergey N. Bel'diev*, Irina V. Medvedeva, Dmitry Yu. Platonov, Galina Yu. Trufanova
Tver State Medical University. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170100 Russia

A recently published article [1] on the problems of anticoagulant therapy in patients with frailty syndrome contains two statements which highlight rivaroxaban among other non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC): 1) none of the randomized controlled trials (RCTs) with NOAC (except for two RCTs with rivaroxaban – EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE) contained data on the participation of frail patients; 2) one of the studies of real clinical practice showed that only therapy with rivaroxaban (out of three NOAC) in comparison to warfarin reduced the risk of stroke/systemic embolism and ischemic stroke in frail elderly patients with atrial fibrillation after 2 years of observation. The paper presents a critical analysis of these statements showing that the first statement is based on the incorrect use of the collective term “*fragility*” as a synonym for the term “*frailty*”, whereas the second statement is based on the results of a study that has a number of serious methodological limitations.

1. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant Therapy in “Fragile” Elderly Patients: Current State of the Problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):908-16 (In Russ.). doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.

Keywords: frailty, fragility, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

For citation: Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Trufanova G.Yu. Studies of Anticoagulant Therapy in Frail Elderly Patients: Problems of Terminology and Methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):251-257. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257

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

Введение

В недавно опубликованной обзорной статье Н.М. Воробьевой и О.Н. Ткачевой [1] рассмотрены современные вопросы распространенности и диагностики синдрома старческой астении или «хрупкости» (от англ. *frailty* – «хрупкость»), а также его влияния на риски тромбоза, кровотечения и смерти. Значительное внимание уделено особенностям применения у «хруп-

ких» пожилых пациентов прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), при этом, обсуждая результаты соответствующих исследований, авторы статьи приводят два положения, выделяющие ривароксабан среди других зарегистрированных в России ППОАК – апиксана и дабигатрана.

Согласно первому положению, данные об участии «хрупких» пациентов не содержит ни одно из перечисленных ниже рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с ППОАК: ARISTOTLE, AVERROES и AMPLIFY – с апиксанами, RE-LY,

Received / Поступила: 13.03.2019

Accepted / Принята в печать: 19.03.2019

RE-COVER и RE-COVER II – с дабигатраном, ROCKET-AF – с ривароксабаном. Исключение составляют только два РКИ с ривароксабаном (EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE), в которых участвовало 1532 «хрупких» пациента с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) [1].

Согласно второму положению, одно из исследований реальной клинической практики продемонстрировало, что по сравнению с варфарином из трех ППОАК только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и отдельно ишемического инсульта у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) через 2 года наблюдения [1].

Рассмотрим, насколько обоснованы эти положения.

«Хрупкость» участников рандомизированных контролируемых исследований

В разделе «Старческая астения и антикоагулянтная терапия» со ссылками на публикации 2012 и 2013 гг. [2,3] сообщается, что в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE «диагностическими критериями синдрома «хрупкости» являлись 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг, клиренс креатинина (КлКр) < 50 мл/мин» [1]. На основании этих критериев из обоих исследований для анализа были отобраны 1532 «хрупких» пациента, что составило 19% от общего количества участников. Анализ показал, что у «хрупких» пациентов, получавших ривароксабан, частота неблагоприятных событий (рецидивов ВТЭО, больших кровотечений) была ниже, чем у таких же пациентов, леченных низкомолекулярным гепарином/варфарином [1].

Комментируя приведенные данные, авторы статьи отмечают, что судить об истинном количестве действительно «хрупких» пациентов, принимавших участие в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, не представляется возможным, так как использованные в этих исследованиях диагностические критерии «хрупкости» отличаются от общепринятых, и ни один из них не входит в известные модели «хрупкости» – фенотипическую модель [4] и модель накопления дефицита [5]. В фенотипической модели учитываются 5 диагностических критериев (потеря веса, уменьшение мышечной силы, утомляемость, низкая скорость ходьбы, низкий уровень физической активности) и синдром «хрупкости» (*frailty*) диагностируется при наличии у пациента не менее 3 критериев [1, 4]. В модели накопления дефицита учитываются несколько десятков различных показателей (гериатрических синдромов, функциональных дефицитов, хронических заболеваний, отдельных симптомов), и на их основе рассчитывается индекс «хрупкости» (*frailty index*) – отношение числа

выявленных у пациента показателей к их общему числу. При этом, чем ближе полученная величина к единице, тем более «хрупким» (*frail*) считается пациент [1, 5].

По мнению авторов статьи, использование в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE критериев «хрупкости», отсутствующих в фенотипической модели и модели накопления дефицита, обусловлено следующими обстоятельствами: «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, КлКр и масса тела – клинические параметры, которые учитываются при выполнении практически любого исследования, особенно РКИ, следовательно, эта информация доступна для последующего анализа» [1].

Обращение к публикациям 2012 и 2013 гг. [2,3], на которые ссылаются авторы статьи, показывает, что в приведенном объяснении отражены не все особенности формирования подгруппы «хрупких» пациентов для последующего анализа данных, полученных в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. В публикациях не говорится о том, что «хрупкими» считались пациенты старше 75 лет с нарушением функции почек или низкой массой тела. Для отнесения пациента к данной категории было достаточно хотя бы одного из трех критериев: возраст > 75 лет, КлКр < 50 мл/мин или масса тела ≤ 50 кг [2,3]. Численность сформированной таким образом подгруппы составила 1573 пациента (а не 1532, как указано в статье [1]); из них в возрасте > 75 лет были 1279 человек, КлКр < 50 мл/мин имели 649 человек, и массу тела ≤ 50 кг – 107 человек [3].

В публикациях не сообщается, насколько часто у пациентов старше 75 лет встречались низкая масса тела и/или нарушение функции почек, однако нижнюю и верхнюю границы этого показателя можно рассчитать, исходя из приведенных данных. Если предположить, что масса тела ≤ 50 кг во всех случаях сочеталась с КлКр < 50 мл/мин, то количество пациентов любого возраста, имевших хотя бы один из этих двух показателей, составляет 649 человек. Напротив, если масса тела ≤ 50 кг ни в одном случае не сочеталась с КлКр < 50 мл/мин, количество таких пациентов достигает 756 человек ($107+649=756$). Общая численность подгруппы «хрупких» составляла 1573 человека, из них в возрасте > 75 лет были 1279 человек, следовательно, остальные 294 человека ($1573-1279=294$)

находились в возрасте ≤ 75 лет, и вошли в подгруппу на основе критериев «масса тела ≤ 50 кг» и/или «КлКр < 50 мл/мин». Вычитая 294 из 649 и 756, получаем, что среди 1279 пациентов старше 75 лет массу тела ≤ 50 кг и/или КлКр < 50 мл/мин могли иметь от 355 (28%) до 462 (36%) человек. Причем, вероятнее всего, данный показатель ближе к 28%, чем к 36%, так как у лиц старше 75 лет низкая масса тела, как правило, сочетается со значениями расчетного КлКр < 50 мл/мин [6].

Таким образом, в подгруппе из 1573 больных, сформированной на основе трех диагностических критериев «хрупкости», большинство (1279 человек, т.е. 81%) были в возрасте старше 75 лет. Однако не более 1/3 лиц данного возраста принадлежали к категории, в которой, как сказано в процитированном выше объяснении, «вероятность выявления действительно «хрупких» пациентов существенно выше» [1].

Учитывая изложенное, неудивительно, что термин «хрупкость» (*frailty*), используемый в фенотипической модели и модели накопления дефицита [4,5], в публикациях 2012 и 2013 гг. не упоминается [2, 3]. Категория пациентов, соответствующих хотя бы одному из трех критериев (возраст > 75 лет, КлКр < 50 мл/мин или масса тела ≤ 50 кг), обозначена в публикациях словом «*fragility*» [2], которое буквально может быть переведено с английского языка как «фрагильность». Помимо буквального перевода, слово «*fragility*», подобно слову «*frailty*», может быть переведено и как «хрупкость», и авторы статьи использовали именно такой вариант перевода, в результате чего присут-

ствующие в оригинале различия оказались утрачены, что, по-видимому, и привело к появлению в статье некорректно сформулированного положения об участии «хрупких» пациентов только в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE.

Разумеется, пациенты, удовлетворяющие хотя бы одному из трех критериев «фрагильности», участвовали и в других РКИ, перечисленных в статье. Причем, в исследованиях, в которых изучалось применение ППОАК при ФП, таких пациентов было намного больше, чем в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. Например, в РКИ ARISTOTLE (апиксабан против варфарина), RE-LY (дабигатран против варфарина) и ROCKET-AF (ривароксабан против варфарина) подгруппы лиц в возрасте ≥ 75 лет насчитывали, соответственно, 5678, 7258 и 6229 человек, что составляло 31%, 40% и 44% от общего количества участников этих исследований [7-9]. Во всех трех исследованиях частота выявления КлКр < 50 мл/мин у пациентов ≥ 75 лет была не меньше, чем в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. В РКИ ARISTOTLE она достигала 37% [7], а в РКИ RE-LY – 35% [10]. В субанализе РКИ ROCKET-AF, опубликованном в 2014 г., соответствующий показатель не приведен, однако отмечено, что у лиц ≥ 75 лет медиана КлКр составляла 55 мл/мин (межквартильный интервал – от 44 до 68 мл/мин) [9], поэтому можно предполагать, что в данной возрастной подгруппе КлКр < 50 мл/мин встречался не реже, чем в РКИ ARISTOTLE и RE-LY. Согласно полученным результатам (табл. 1), в подгруппах пациентов ≥ 75 лет прием апиксабана и высокой дозы дабигат-

Table 1. Efficacy and safety of NOAC versus warfarin in patients aged ≥ 75 years in ARISTOTLE, RE-LY and ROCKET-AF trials [adapted from 7-9]

Таблица 1. Эффективность и безопасность ППОАК по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет в РКИ ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF [адаптировано из 7-9]

РКИ	Частота событий (% в год)		ОР (95%ДИ)
ARISTOTLE	апиксабан	варфарин	
Инсульт / СЭ	1,56	2,19	0,71 (0,53-0,95)
Большое кровотечение	3,33	5,19	0,64 (0,52-0,79)
Внутричерепное кровотечение	0,43	1,29	0,34 (0,20-0,57)
RE-LY	дабигатран 150 мг	варфарин	
Инсульт / СЭ	1,43	2,14	0,67 (0,49-0,90)
Большое кровотечение	5,10	4,37	1,18 (0,98-1,42)
Внутричерепное кровотечение	0,41	1,00	0,42 (0,25-0,70)
RE-LY	дабигатран 110 мг	варфарин	
Инсульт / СЭ	1,89	2,14	0,88 (0,66-1,17)
Большое кровотечение	4,43	4,37	1,01 (0,83-1,23)
Внутричерепное кровотечение	0,37	1,00	0,37 (0,21-0,64)
ROCKET-AF	ривароксабан	варфарин	
Инсульт / СЭ	2,29	2,85	0,80 (0,63-1,02)
Большое кровотечение	4,86	4,40	1,11 (0,92-1,34)
Внутричерепное кровотечение	0,66	0,83	0,80 (0,50-1,28)

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СЭ – системная эмболия

рана сопровождался снижением риска инсульта и системных эмболий (СЭ), а прием уменьшенной дозы дабигатрана и прием ривароксабана – тенденцией к снижению риска инсульта и системных эмболий (СЭ) по сравнению с приемом варфарина [7-9]. Апиксабан вызывал большие кровотечения реже, а обе дозы дабигатрана и ривароксабан – не чаще, чем варфарин, при этом все три ППОАК продемонстрировали либо снижение (апиксабан и обе дозы дабигатрана), либо тенденцию к снижению (ривароксабан) риска внутримозгового кровотечения [7-9].

Таким образом, в основе утверждения об участии «хрупких» пациентов только в двух РКИ с ривароксабаном (EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE) лежит недостаточно корректный перевод англоязычных первоисточников, приведший к отождествлению собирательного понятия «фрагильность» (*fragility*) и термина «хрупкость» (*frailty*). Пациенты, соответствующие критериям «фрагильности», участвовали не только в двух указанных исследованиях, но и в других РКИ, упомянутых в статье, в том числе – в РКИ с апиксабаном и дабигатраном.

Неоднозначность результатов исследования реальной клинической практики

Второе положение, выделяющее ривароксабан среди других зарегистрированных в России ППОАК, приведено в резюме статьи и в разделе «Заключение», а некоторые детали исследования реальной клинической практики, о котором говорится в данном положении, представлены в разделе «Старческая астенция и антикоагулянтная терапия» [1]. В этом разделе со ссылкой на работу В.К. Martinez и соавт., опубликованную в 2018 г. [11], сообщается, что исследователи ретроспективно проанализировали страховую базу данных US Truven Market Scan, отбирая из нее «хрупких» пациентов с ФП, которые получали либо один из трех ППОАК, либо варфарин. Статус «хрупкости» оценивали количественно при помощи алгоритма Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator, включающего 21 показатель; пациентов считали «хрупкими» при индексе $\geq 0,20$ (такое пороговое значение обладает высокой специфичностью в выявлении действительно «хрупких» пациентов). Всего в анализ были включены сведения о 10754 «хрупких» пациентах, при этом каждому пациенту из группы апиксабана ($n=1392$), дабигатрана ($n=1350$) и ривароксабана ($n=2635$) была подобрана соответствующая «пара» из группы варфарина. Результаты анализа показали, что «через 2 года наблюдения из трех ППОАК только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/СЭ на 32% [относительный риск (ОР) 0,68; 95% довери-

тельный интервал (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)» [1]. Результаты, полученные в других группах сравнения (апиксабан против варфарина и дабигатран против варфарина), в отечественной статье не приводятся. Не обсуждаются в ней и ограничения исследования В.К. Martinez и соавт.

Напомним, что российские эксперты не раз обращали внимание на необходимость осторожного отношения к результатам наблюдательных исследований, демонстрирующих преимущества того или иного ППОАК, особенно, если эти результаты получены при ретроспективном анализе страховых баз данных [12-14]. В страховых базах данных приверженность к терапии обычно оценивается по выписанным рецептам, и такой подход может создать картину приверженности, весьма далекую от реальной [12]. Еще более существенным фактором, который невозможно проанализировать в рамках наблюдательных исследований, являются предпочтения врачей при выборе конкретного препарата и его дозы [13-14], поэтому даже при использовании самых сложных статистических подходов не удастся получить полностью сопоставимые группы больных, различающиеся только по тому, какой из пероральных антикоагулянтов был им назначен [12-14]. В связи с этим эксперты считают необходимым при представлении результатов исследований реальной клинической практики соблюдать этические нормы и указывать на свойственные данным исследованиям ограничения [14].

В работе В.К. Martinez и соавт. [11] ограничения исследования обсуждаются, при этом, помимо общих ограничений, свойственных любому наблюдательному исследованию, выделены и специфические ограничения выполненного авторами анализа. В частности, отмечается, что исследование не обладало статистической мощностью, необходимой для выявления различий между теми группами ППОАК и варфарина, численность которых была относительно невелика [11]. Как следует из приведенных в работе данных (табл. 2), через 2 года наблюдения у пациентов, принимавших апиксабан, инсульты/СЭ регистрировались на 22% реже, а ишемические инсульты – на 30% реже, чем у принимавших варфарин, т.е. сравнительная эффективность апиксабана была достаточно близкой к той, которую продемонстрировал ривароксабан. Однако преимущества апиксабана перед варфарином, в отличие от аналогичных преимуществ ривароксабана, оказались статистически незначимыми, так как отобранные для сравнения группы апиксабана и варфарина уступали по численности соответствующим

Table 2. Efficacy and safety of NOAC versus warfarin in frail patients with atrial fibrillation [adapted from 11]
 Таблица 2. Эффективность и безопасность ППОАК по сравнению с варфарином у «хрупких» пациентов с ФП
 [адаптировано из 11]

Наблюдение 2 года	Количество событий (частота / 100 пациенто-лет)		ОР (95%ДИ)
Апиксабан против варфарина	n=1392	n=1392	
Инсульт / СЭ	24 (1,68)	29 (2,15)	0,78 (0,46-1,35)
Ишемический инсульт	20 (1,40)	27 (2,00)	0,70 (0,39-1,25)
Большое кровотечение	44 (3,11)	58 (4,41)	0,72 (0,49-1,06)
Геморрагический инсульт	4 (0,28)	2 (0,15)	1,93 (0,35-10,55)
Дабигатран против варфарина	n=1350	n=1350	
Инсульт / СЭ	39 (2,06)	41 (2,20)	0,94 (0,60-1,45)
Ишемический инсульт	33 (1,73)	36 (1,93)	0,90 (0,56-1,45)
Большое кровотечение	71 (3,82)	81 (4,44)	0,87 (0,63-1,19)
Геморрагический инсульт	2 (0,10)	6 (0,32)	0,33 (0,07-1,64)
Ривароксабан против варфарина	n=2635	n=2635	
Инсульт / СЭ	60 (1,78)	86 (2,61)	0,68 (0,49-0,95)
Ишемический инсульт	51 (1,51)	72 (2,18)	0,69 (0,48-0,99)
Большое кровотечение	136 (4,13)	129 (4,01)	1,04 (0,81-1,32)
Геморрагический инсульт	9 (0,26)	12 (0,36)	0,74 (0,31-1,75)

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СЭ – системная эмболия

группам ривароксабана и варфарина почти в 2 раза (табл. 2) [11].

Еще одно специфическое ограничение, о котором говорится в работе В.К. Martinez и соавт., но о котором не сказано в отечественной статье, заключается в том, что для анализа отбирались сведения из страховой базы данных США, в связи с чем, по мнению исследователей, полученные результаты обладают наибольшей внешней валидностью по отношению к американским пациентам [11]. В первую очередь, это относится к данным о сравнительной эффективности и безопасности дабигатрана (табл. 2), который одобрен в США для назначения больным с ФП в дозе 150 мг 2 р/д при КЛКр > 30 мл/мин и в дозе 75 мг 2 р/д при КЛКр 15-30 мл/мин, тогда как доза 110 мг 2 р/д не одобрена в США для использования при ФП [11, 15]. Как следует из приведенных в работе данных, в группе дабигатрана из 1350 пациентов 41,3% принимали препарат по 75 мг 2 р/д, а остальные – по 150 мг 2 р/д. При этом медиана возраста в данной группе составляла 85 лет (межквартильный интервал – от 82 до 89 лет) [11], т.е. большинство этих пациентов были старше 80 лет. В России такие пациенты принимали бы дабигатран по 110 мг 2 р/д, либо вовсе не получали препарат из-за наличия противопоказаний, так как согласно отечественной инструкции, больным с ФП в возрасте старше 80 лет препарат назначается по 110 мг 2 р/д, а при КЛКр < 30 мл/мин прием дабигатрана противопоказан [16]. Следовательно, полученные в исследовании данные об эффективности и безопасности дабигатрана по сравнению с варфа-

рином не могут быть экстраполированы на российских «хрупких» пациентов с ФП.

И, наконец, у исследования есть еще одно специфическое ограничение, которое не упоминается ни в работе В.К. Martinez и соавт., ни в отечественной статье. Помимо подробного изложения в работе В.К. Martinez и соавт., сведения об исследовании и его результатах в краткой форме (abstract) представлены также в работе С.И. Coleman и соавт. [17]. По времени опубликования работа С.И. Coleman и соавт. несколько опережает работу В.К. Martinez и соавт.: первая вышла в свет в марте, а вторая – в апреле 2018 г. [11, 17]. У обеих работ одинаковые названия и близкий по составу авторский коллектив: в списке авторов мартовской публикации отсутствует В.К. Martinez, но присутствуют остальные три его соавтора по апрельской публикации, в том числе, С.И. Coleman. В обеих работах одинаково описаны методы исследования и совпадают результаты, полученные в группах «апиксабан против варфарина» и «дабигатран против варфарина». Вместе с тем показатели сравнительной эффективности ривароксабана и варфарина, представленные в мартовской публикации (рис. 1), существенно отличаются от тех, что приведены в апрельской (табл. 2). Согласно «мартовским» данным (рис. 1) ривароксабан, подобно апиксану и дабигатрану, не продемонстрировал статистически значимого снижения риска инсульта/СЭ и ишемического инсульта по сравнению с варфарином. Частота этих событий в группе ривароксабана оказалась меньше, чем в группе варфарина, соответственно, на 17% (ОР 0,83; 95%ДИ 0,58-1,17) и 19% (ОР 0,81;

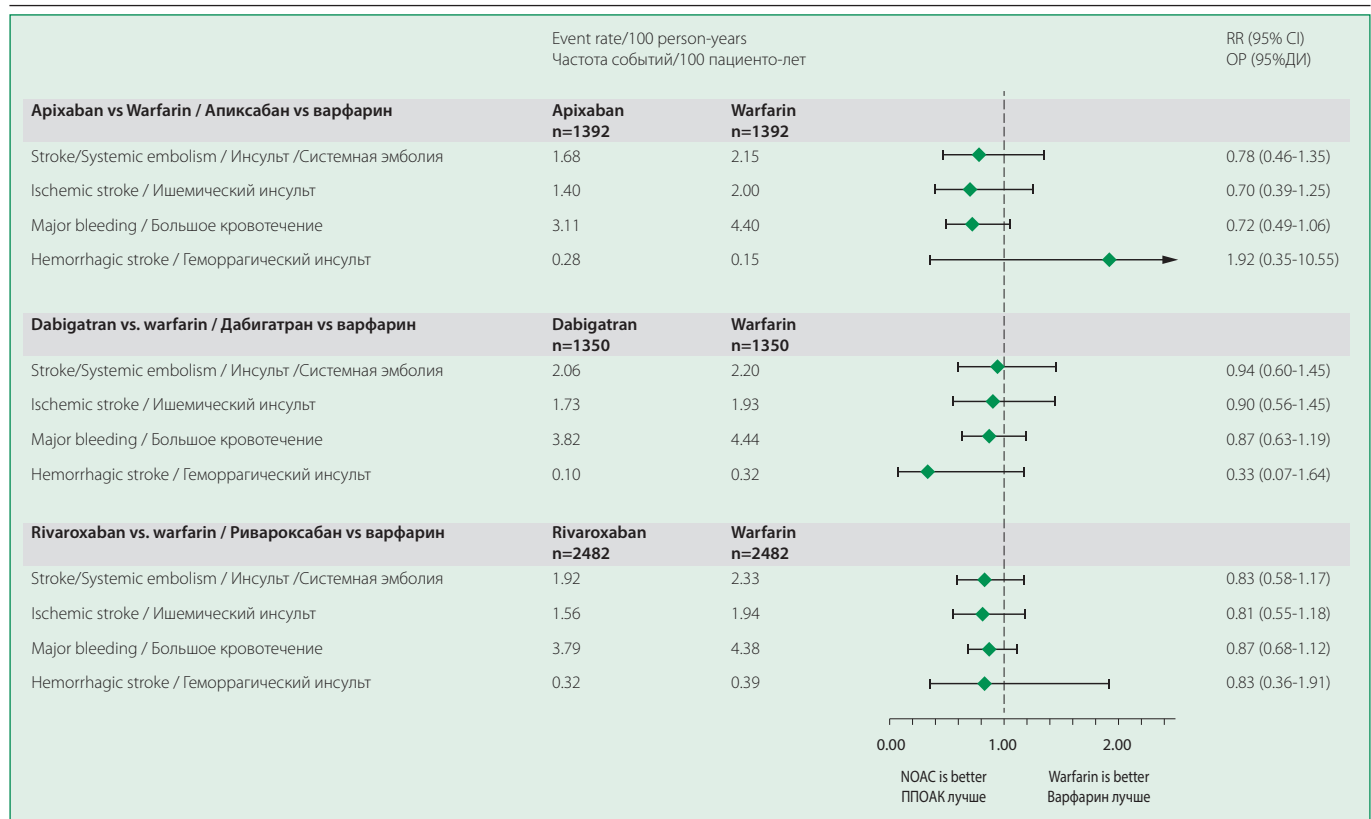


Figure 1. Efficacy and safety of NOAC versus warfarin in frail patients with atrial fibrillation [adapted from 17]
Рисунок 1. Эффективность и безопасность ППОАК по сравнению с варфарином у «хрупких» пациентов с ФП
[адаптировано из 17]

95%ДИ 0,55-1,18) [17], а не на 32% и 31%, как сообщается в апрельской публикации [11].

Причина столь существенных расхождений между результатами, приведенными в мартовской и апрельской публикациях, неясна. Как отмечают российские эксперты, в отличие от РКИ и проспективных наблюдательных исследований ППОАК, детали исследований, основанных на анализе вторичных баз данных, редко публикуются заранее, в связи с чем создаются предпосылки для post hoc коррекции протокола исследования и выборочной публикации результатов [14]. Не исключено, что такие предпосылки оказали влияние на работу C.I. Coleman и соавт. или на работу B.K. Martinez и соавт., а то и на обе работы сразу. Проверить это предположение не представляется возможным: как указано в работе B.K. Martinez и соавт., «данные, методы анализа и материалы исследования не будут предоставлены другим исследователям для воспроизведения результатов или процедуры исследования» (в оригинале: «The data, analytic methods, and study materials will not be made available to other researchers for purposes of reproducing the results or replicating the procedure») [11]. Поэтому результаты работы B.K. Martinez и соавт. не могут рассматриваться как заслуживающие большего доверия, чем результаты работы C.I. Coleman и соавт.

Закключение

Приведенные в отечественной статье положения, выделяющие ривароксабан среди других ППОАК, не обоснованы: одно из них является следствием недостаточно корректного перевода англоязычных первоисточников, а другое опирается на результаты исследования, имеющего ряд серьезных методологических ограничений. Опубликованные к настоящему времени результаты субанализов крупных РКИ, включавших большое количество пациентов в возрасте ≥ 75 лет, не дают оснований ожидать, что при назначении «хрупким» пожилым пациентам ривароксабан окажется более эффективным и/или безопасным, чем другие ППОАК.

Конфликт интересов. Д.Ю. Платонов – чтение лекций для Bayer, Boehringer Ingelheim и Pfizer; С.Н. Бельдиев – чтение лекций для Boehringer Ingelheim; И.В. Медведева и Г.Ю. Труфанова заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. D.Yu. Platonov is a lecturer for Bayer, Boehringer Ingelheim and Pfizer; S.N. Bel'diev is a lecturer for Boehringer Ingelheim; I.V. Medvedeva and G.Yu. Trufanova have no potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in "fragile" elderly patients: current state of the problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):908-16 (In Russ.) [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):908-16]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.
2. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
3. 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(1):21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
4. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
5. 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.
6. Bel'diev S.N., Platonov D.Ju. A typical mistake in prescribing rivaroxaban to elderly patients with atrial fibrillation. *Russian Heart Journal*. 2017;16(3):207-12 (In Russ.) [Бельдиев С.Н., Платонов Д.Ю. Типичная ошибка при назначении ривароксана пожилым больным с фибрилляцией предсердий. *Сердце: Журнал для Практикующих Врачей*. 2017;16(3):207-12]. doi:10.18087/rhj.2017.3.2345.
7. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
8. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
9. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
10. Lauw M.N., Eikelboom J.W., Coppens M. et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(13):1015-23. doi:10.1136/heartjnl-2016-310358.
11. 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(8):e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
12. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomized clinical trials and observational studies: the ratio in the hierarchy of evidence of the efficacy of drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-73 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-73]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
13. Martsevich S.Yu., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. Once again about the hierarchy of evidences in medicine or whether it is possible to choose the most effective and safe drug with the help of observational studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):270-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):270-4]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
14. Arutyunov G.P., Arhipov M.V., Bakalov I.N. et al. Place and significance of observational studies of NOACs in patients with non-valvular atrial fibrillation from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Heart Journal*. 2016;15(6):441-7 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов И.Н. и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Сердце: Журнал для Практикующих Врачей*. 2016;15(6):441-7]. doi:10.18087/rhj.2016.6.2297.
15. US Food and Drug Administration. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): full prescribing information. [cited by Mar 03, 2018]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022512s035lbl.pdf.
16. The State Register of Medical Products. Pradaxa prescribing information [cited by Mar 03, 2018]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bb76178c-cf95-4cbd-9883-6ba08ccb508d&t=. (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. Цитировано 03.03.2019. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bb76178c-cf95-4cbd-9883-6ba08ccb508d&t=].
17. Coleman C.I., Turpie A., Bunz T.J., Sood N. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(S11):A290. doi:10.1016/S0735-1097(18)30831-3.

About the Authors:

Sergey N. Bel'diev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University
Irina V. Medvedeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University
Dmitry Yu. Platonov – MD, PhD, MPH, Associate Professor, Head of Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University
Galina Yu. Trufanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University

Сведения об авторах:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ТГМУ
Медведева Ирина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ТГМУ
Платонов Дмитрий Юрьевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ТГМУ
Труфанова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ТГМУ

Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы

Татьяна Максимовна Остроумова¹, Владимир Анатольевич Парфенов¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных общепризнанных факторов риска развития когнитивных нарушений и деменции. Результаты большинства исследований свидетельствуют, что наличие АГ у лиц пожилого и старческого возраста ассоциируется со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции у лиц данной возрастной группы, хотя в некоторых исследованиях выявлена так называемая «U-образная кривая». Состояние когнитивных функций у пациентов с АГ среднего возраста изучено в значительно меньшей степени, однако установлено, что наличие АГ в среднем возрасте ассоциировано с ухудшением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции в пожилом. У больных АГ среднего возраста когнитивные расстройства затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость когнитивных процессов). Имеются немногочисленные данные, что с ухудшением управляющих функций/скорости когнитивных процессов взаимосвязаны уровни систолического артериального давления (АД) в течение суток, в периоды бодрствования и сна, недостаточная степень ночного снижения АД, повышенная суточная вариабельность АД, увеличение величины утреннего подъема АД. Патогенетические аспекты взаимосвязи когнитивных нарушений и АГ многообразны, и включают гиперактивацию нейро-гуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой), дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение перфузии головного мозга, дисфункцию эндотелия. В возникновении когнитивных нарушений у больных АГ большое значение имеют тревожно-депрессивные расстройства, их взаимосвязь имеет сложный, дуалистичный характер, возможно, обусловленный снижением перфузии головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, суточное мониторирование артериального давления, патогенетические механизмы.

Для цитирования: Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264

Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: a relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms

Tatiana M. Ostroumova¹, Vladimir A. Parfenov¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University
Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Arterial hypertension (HT) is one of the main recognized risk factors for the development of cognitive impairment and dementia. The results of most studies indicate that the presence of HT in elderly and senile people is associated with a decrease in cognitive functions and an increased risk of dementia in people of this age group, although some studies have identified the so-called “U-shaped curve”. The state of cognitive functions in middle-aged patients with HT has been studied to a much lesser extent, but it has been established that the presence of HT in middle age is associated with deterioration of cognitive functions and an increased risk of dementia in the elderly. In middle-aged hypertensive patients, cognitive impairment affected all cognitive domains, but to a greater extent – neurodynamic indicators of cognitive functions (speech activity, ability to concentrate, speed of cognitive processes). There are few data that levels of systolic blood pressure (BP) during the day, during wakefulness and sleep periods, insufficient night BP decrease, increased daily BP variability, and increased magnitude of the morning BP rise are interrelated with deterioration of the control functions/speed of cognitive processes. Pathogenetic aspects of the relationship of cognitive impairment and HT are diverse and include the hyperactivation of neuro-humoral systems (renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal, hypothalamic-pituitary-adrenal system dysfunction, reduction of cerebral perfusion, endothelial dysfunction. Anxiety-depressive disorders are of great importance in the occurrence of cognitive impairment in patients with HT, their interrelation is complex, dualistic, possibly due to a decrease in brain perfusion.

Keywords: essential arterial hypertension, cognitive functions, 24-hour blood pressure monitoring, pathogenetic mechanisms.

For citation: Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: a relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264

Received / Поступила: 11.02.2019
Accepted / Принята в печать: 06.03.2019

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

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных общепризнанных факторов риска развития когнитивных нарушений и деменции [1]. Однако исследования, посвященные данной проблеме, были, в основном, сосредоточены на изучении взаимосвязи артериального давления (АД) и когнитивных функций у больных АГ пожилого и старческого возраста [2-3]. Результаты большинства этих исследований свидетельствуют, что наличие АГ ассоциируется со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции у лиц данной возрастной группы, хотя в некоторых исследованиях выявлена так называемая «U-образная кривая», то есть, снижение когнитивных функций у пожилых больных ассоциировано как с высокими, так и с низкими уровнями АД [2,3].

Состояние когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией

Состояние когнитивных функций у пациентов с АГ среднего возраста изучено в значительно меньшей степени, однако установлено, что наличие АГ в среднем возрасте ассоциировано с ухудшением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции в пожилом [4-9]. Так, в частности, в Фрамингемском исследовании [4] обнаружено, что у пациентов с АГ среднего возраста без инсульта в анамнезе, не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, увеличение систолического и диастолического АД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциируется со снижением памяти и концентрации внимания (с поправкой на возраст, пол, уровень образования, профессию, статус курения, паттерн потребления алкоголя). В исследовании Honolulu Asia Aging study [5], в котором приняли участие более 3700 человек, обнаружено, что у пациентов с повышением систолического АД (САД) ≥ 160 мм рт.ст. в среднем возрасте риск развития когнитивных нарушений через 25 лет был повышен более чем в 2 раза (оценивали интегральный показатель когнитивных функций). При этом уровень диастолического АД (ДАД) у пациентов среднего возраста не влиял на риск развития когнитивного снижения. В The Maine-Syracuse Longitudinal Study [6] выявлено, что повышение АД на каждые 10 мм рт.ст. в среднем возрасте ассоциируется с худшими когнитивными функциями и со снижением способностей к пространственной визуализации (визуально-пространственных способностей) и «подвижности» интеллекта через 20 лет. Согласно результатам Framingham Offspring Cohort Study [8] для пациентов с диагнозом АГ или имеющих уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. в среднем возрасте характерны более быстрые темпы ежегодного снижения управляющих функций. В проспективном когортном исследовании MAAS (the Maastricht Aging

Study) [9] изучалось влияние уже имеющейся и впервые возникшей АГ на когнитивные функции пациентов. На базовом визите в 1993-1995 гг. в исследование были включены 1805 человек в возрасте 24-81 лет, на визите включения АГ имела место у 35,3% участников. Через 6 и 12 лет наблюдения у пациентов с АГ на исходном визите было выявлено более быстрое снижение памяти ($p < 0,001$), ухудшение управляющих функций ($p < 0,001$) и скорости обработки информации ($p < 0,001$) по сравнению с лицами без АГ на визите включения. При корректировке по возрасту было обнаружено, что у больных АГ в возрасте < 65 лет наличие АГ приводило к более быстрому снижению во всех трех когнитивных доменах ($p < 0,01$), в то время как у больных в возрасте ≥ 65 лет наличие АГ на исходном визите являлось предиктором более быстрого снижения только скорости обработки информации ($p = 0,025$). В то же время, у пациентов, у которых АГ была диагностирована уже в процессе периода наблюдения (на момент включения в исследование цифры АД у них находились в пределах нормальных значений) когнитивные нарушения в конце периода наблюдения были выражены в статистически значимо меньшей степени, по сравнению с больными, имевшими АГ на исходном визите. Это свидетельствует о том, что длительность заболевания оказывает влияние на состояние когнитивных функций.

Результаты исследований по состоянию когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ малочисленны, кроме того, обращает на себя внимание неоднородность обследуемого контингента пациентов. Так, в исследование Ю.А. Старчиной и соавт. [10] были включены больные среднего и пожилого возраста (от 45 до 75 лет, средний возраст $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдающие АГ ($16,3 \pm 10,9$ лет), часть из которых (27%) ранее перенесла инсульт. Регулярный прием антигипертензивных препаратов имел место в 51,7% случаев, однако целевые уровни АД не были достигнуты, а 48,3% пациентов не принимали антигипертензивных лекарственных средств или принимали их эпизодически. По сравнению с контрольной группой (лица без АГ, сопоставимые по полу, возрасту, уровню образования) у обследованного контингента пациентов выявлено снижение слухо-речевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, пространственной ориентации. Особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации, количество персевераций и хаотичных ответов). Когнитивные расстройства затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели

когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [10].

J. Cui и соавт. [11] изучали состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ и влияние на них антигипертензивной терапии. В работу были включены 278 пациентов с эссенциальной АГ (средний возраст $54,2 \pm 4,2$ лет) и 155 здоровых добровольцев (средний возраст $55,8 \pm 5,5$ лет), составивших группу контроля. У пациентов с АГ, не получавших антигипертензивную терапию, по сравнению с контролем был выявлен статистически значимо ($p < 0,05$) меньший балл в разделе теста MMSE, оценивающего ориентацию ($9,7 \pm 0,7$ и $9,9 \pm 0,3$, соответственно). A. Shebab и соавт. [12] изучали состояние когнитивных функций у пациентов с так называемой «гипертонией белого халата» и у пациентов с АГ 1 степени (САД > 140 мм рт. ст. и < 160 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 и < 99 мм рт. ст., при офисном измерении и в период бодрствования при суточном мониторинговании АД) у лиц молодого и среднего возраста ($38,2 \pm 10,8$ лет). Авторы обнаружили, что по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД лица с «гипертонией белого халата» статистически значимо ($p < 0,001$) хуже справлялись с когнитивными тестами, оценивающими память, а пациенты с АГ 1 степени – с тестами, оценивающими скорость реакции. В.А. Парфенов и соавт. [13] обследовали 103 больных АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии, в возрасте 40-59 лет (средний возраст – $53,6 \pm 0,8$ лет, средняя длительность АГ – $2,9 \pm 5,7$ года) и 50 практически здоровых людей (средний возраст $51,5 \pm 1,0$ лет) контрольная группа. У пациентов среднего возраста с АГ авторы выявили статистически значимые отличия от здоровых лиц: снижение среднего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA; $p < 0,05$), увеличение времени при выполнении части В теста связи цифр/букв (Trail making test; $p < 0,05$), более высокая разница между временем выполнения части В и А теста связи цифр/букв ($p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении управляющих функций и снижении интегрального показателя когнитивных функций.

Взаимосвязь когнитивных функций с уровнями АД и особенностями суточного профиля АД

Вопрос о взаимосвязи между уровнем АД (согласно рутинному измерению) и состоянием когнитивных функций вызывает большой интерес. Имеются данные, что более высокие уровни офисных САД и пульсового АД ассоциированы с наличием когнитивных нарушений [14, 15], независимо от возраста и других известных сердечно-сосудистых факторов риска.

В некоторых исследованиях обнаружена взаимосвязь между более высоким уровнем ДАД и худшими показателями при тестировании когнитивных функций [16, 17], тогда как в других работах было выявлено, что с когнитивными нарушениями связаны как высокие, так и низкие уровни ДАД [18]. Однако, практически все исследования, посвященные данному вопросу, проводились на больших когортах лиц пожилого и старческого возраста, лишь часть из которых имела АГ, в большинстве случаев эти пациенты получали антигипертензивную терапию.

Уровни АД в течение суток

Хорошо известно, что для полноценной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ недостаточно иметь представления только об уровне офисного АД, поскольку с наличием поражения органов-мишеней и риском развития цереброваскулярных и коронарных осложнений более значимо коррелируют уровни АД по данным суточного мониторингования АД (СМАД) [1]. Имеются подобные данные и в отношении когнитивных нарушений [19]. Так, W.B. White и соавт. [19] наблюдали 72 пациента старческого возраста (75-89 лет) в течение 2-х лет, авторы не приводят в статье данные о количестве пациентов с АГ среди обследованного ими контингента больных. С ухудшением управляющих функций/скорости когнитивных процессов в конце периода наблюдения статистически значимо были взаимосвязаны уровни САД в течение сут, в периоды бодрствования и сна, но не уровень офисного САД и не величина утреннего подъема САД. Влияние уровней ДАД и пульсового АД на состояние когнитивных функций в этом исследовании не оценивалось.

Как и сердечно-сосудистые риски, уровни АД в течение суток могут иметь важное значение в отношении возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений, но этот вопрос изучался лишь в единичных исследованиях. К сожалению, даже эти работы проводились в абсолютном большинстве случаев в небольших по количеству выборках больных пожилого и старческого возраста, лишь часть из которых имела АГ. Особого внимания заслуживают результаты 2-х более крупных наблюдений пожилых лиц [20, 21]. Так, K.S. Conway и соавт. [20] представили результаты The UCSD (The University of California, San Diego) Ambulatory Blood Pressure Study, в котором они наблюдали 319 пожилых людей (средний возраст 72 ± 7 лет, 66% женщин, средние САД/ДАД 141 ± 16 и 75 ± 10 мм рт.ст., соответственно, средние значения MoCA – 25 ± 3 балла), АГ была ранее диагностирована у 50% человек. Авторы выявили, что более высокие уровни ДАД в течение 24 ч статистически значимо коррелировали с более высокими баллами по MoCA тесту ($p = 0,015$),

тогда как со среднесуточными уровнем САД статистически значимых взаимосвязей не обнаружено. С.А. Gonzalez-Rojas и соавт. [21] наблюдали 595 пожилых человека – участников the Maracaibo Aging Study (MAS), среди них 75,5% женщин и 77,7% мужчин имели повышенный уровень АД ($>140/90$ мм рт.ст.). После поправки на возраст и уровень образования у женщин результаты теста зрительной ретенции Бентона и количество слов при отсроченном воспроизведении статистически значимо отрицательно коррелировали с уровнем АД в течение сут, у мужчин подобная закономерность была обнаружена только для результатов теста зрительной ретенции Бентона.

Тип суточного профиля АД (степень ночного снижения АД)

В подавляющем большинстве исследований, посвященных изучению взаимосвязи результатов когнитивных тестов с параметрами СМАД, оценивалось влияние типа суточного профиля АД на состояние когнитивных функций. В большинстве работ показано, что недостаточное снижение САД в период сна ассоциируется со снижением когнитивных функций у пожилых людей, в том числе, пожилых пациентов с АГ [21-23]. Однако подобная взаимосвязь была обнаружена не во всех исследованиях. Так, J. Okuno и H. Yanag [24] не обнаружили ассоциации между состоянием когнитивных функций и степенью снижения АД в ночное время у пожилых пациентов с АГ, не получающих антигипертензивных препаратов. Особого внимания заслуживают данные C. Sierra и соавт. [25], которые рассматривали вопрос о взаимосвязи типа суточного профиля АД и нарушения когнитивных функций у 56 нелеченных пациентов среднего возраста (средний возраст $54,3 \pm 3,1$ лет) с АГ без поражения органов-мишеней. Авторы выявили, что пациенты с non-dipper-типом суточного профиля АД хуже справлялись с тестами на зрительную память по сравнению с лицами, имеющими dipper-тип суточного профиля, в том числе – после корректировки на уровень среднесуточного САД и ДАД, возраст и уровень образования ($p=0,029$). Также была выявлена статистически значимая корреляция между степенью снижения САД в период сна и лучшими результатами в тестах на зрительную память ($r=0,407$; $p=0,003$). Однако необходимо подчеркнуть, что тип суточного профиля АД (% снижения АД в период сна) имеет низкую воспроизводимость при повторных СМАД [26], поэтому его прогностическое значение весьма ограничено.

Повышенная суточная вариабельность АД

Имеются данные о взаимосвязи между повышенной вариабельностью АД по данным СМАД и состоянием когнитивных функций [27-31], подобные работы также

проводились у пожилых пациентов с АГ. Так, G. Bellelli и соавт. [27] выявили, что с повышением среднесуточной вариабельности САД у пожилых пациентов отмечается меньший средний балл по шкале MMSE ($p<0,005$). Похожие данные получены в исследовании N. Cho и соавт. [28]: пожилые больные с уровнем среднесуточной вариабельности САД $\geq 19,6$ мм рт. ст. имели меньший средний балл по MoCA ($p=0,001$), хуже справлялись с тестами, оценивающими внимание ($p=0,001$) и управляющие функции ($p=0,012$). A. Kanemary и соавт. [29] обследовали 88 больных АГ в возрасте 37-90 лет (средний возраст 71 ± 9 лет, образование $10,0 \pm 2,9$ лет, среднее офисное АД $161 \pm 23/85 \pm 13$ мм рт.ст.), без сахарного диабета, деменции и цереброваскулярных осложнений в анамнезе, 32% из них принимали различные антигипертензивные препараты. Авторы обнаружили, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования статистически значимо ($p<0,05$) коррелирует с более низкими баллами по шкале Raven's Coloured Progressive Matrices Test. K. Sakakura и соавт. [30] наблюдали 202 больных АГ в возрасте от 61 года и старше, более 70% из них получали разные схемы антигипертензивной терапии. У включенных в данное исследование пациентов имелось большое количество сопутствующих заболеваний (инсульт в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.). В группах больных пожилого и старческого возрастов с наибольшими значениями вариабельности САД в период бодрствования авторы выявили статистически значимо меньшее количество баллов по шкале MMSE ($p=0,03$ и $0,004$, соответственно). Подобной закономерности в отношении вариабельности САД в период сна не обнаружено. В исследовании Y. Yamaguchi и соавт. [31] обнаружено, что у пожилых больных АГ повышенная вариабельность САД в период бодрствования является статистически значимым ($p<0,01$) независимым предиктором когнитивного снижения, в том числе – после поправки на возраст, пол, другие факторы риска, средний уровень АД по СМАД, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, прием антигипертензивных препаратов и прием конкретного класса антигипертензивных препаратов. Остальные показатели, характеризующие вариабельность САД в период бодрствования, а также все 4 анализируемых показателя, характеризующих вариабельность ДАД, не коррелировали с состоянием когнитивных функций. В литературе отсутствуют данные о возможной взаимосвязи суточной вариабельности АД с состоянием когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ.

Утренние подъемы АД

Взаимосвязь между величиной утреннего подъема АД и состоянием когнитивных функций изучена очень

мало. Так, например, K.S. Mahmoud и соавт. [32] у пожилых больных АГ обнаружили статистически значимую ($p < 0,0001$) отрицательную ассоциацию между величиной утреннего подъема САД и количеством баллов теста MMSE.

Патогенетические механизмы взаимосвязи артериальной гипертензии и когнитивных нарушений

В прогрессировании когнитивных нарушений и развитии деменции при АГ важное значение имеет ренин-ангиотензин-альдостероновая система [33]. Ее роль можно объяснить влиянием ангиотензина II на сосудистый гомеостаз, метаболизм амилоида, и, следовательно, на память и обучаемость. Ангиотензин активен в ядре одиночного пути и в зонах, регулирующих АД, расположенных на вентральной поверхности продолговатого мозга в его дорсолатеральной части [34].

АГ оказывает выраженное влияние на функционирование цереброваскулярной системы, нарушая основные факторы, регулирующие мозговое кровообращение. К ним относятся эндотелий-зависимые механизмы, нейрососудистое взаимодействие и ауторегуляция. Эндотелиальные клетки являются основным определяющим фактором сосудистого тонуса. Выделяя такие вазоактивные факторы, как оксид азота и простагландины, наряду с гиперполяризацией, зависящей от эндотелия, эти клетки влияют на сократительное состояние гладких мышц и регулируют церебральную перфузию в ответ на нейрохимические, метаболические и механические сигналы [35]. Следовательно, эндотелиальные клетки имеют решающее значение для регулирования распределения микрососудистого потока на местном уровне [36]. Кроме того, эндотелий защищает сосуды от тромбоза, атерогенеза и образования отложений β -амилоида при болезни Альцгеймера). АГ нарушает функцию эндотелиальных клеток, что приводит к уменьшению их способности регулировать микрососудистый кровоток и оказывать антитромботическое и антиатерогенное действие [37]. Таким образом, дисфункция эндотелия при АГ может играть роль в снижении перфузии мозга, способствуя формированию атеросклероза и накоплению β -амилоида, и может быть связана с повышенным риском развития сосудистых когнитивных нарушений, поражения белого вещества головного мозга и болезни Альцгеймера [38,39].

Увеличение клеточной активности в мозге требует пропорционального увеличения мозгового кровотока, часто называемого нейрососудистым взаимодействием [40]. Нейрососудистое взаимодействие обеспечивает адекватную доставку кислорода, глюкозы и других питательных веществ во время клеточной активации, а также удаление побочных продуктов об-

мена. В ответ на активацию нейроны и глиальные клетки продуцируют сигналы, которые сообщаются с клетками сосудов, что приводит к увеличению кровотока, ограниченному активированными областями [40]. В экспериментальных моделях АГ ослабляет увеличение церебральной перфузии, вызванное нейронной активностью [41]. Считается, что возникающее несоответствие между потребностями в энергии и кровотоком вместе с уменьшением перфузии мозга способствует снижению когнитивных функций при АГ [42].

С когнитивной дисфункцией тесно связаны эмоциональные нарушения [43]. Эмоциональные нарушения считают своеобразным связующим звеном между АГ и когнитивными нарушениями, они часто имеют место у больных АГ. Так, среди пациентов с АГ среднего возраста тревожные или депрессивные расстройства выявлены в 32% случаев [44]. В Российском исследовании КОМПАС обнаружено, что расстройства депрессивного спектра (депрессивные, тревожно-депрессивные и невротические состояния) имеют место у 52% больных АГ. При этом выраженное депрессивное состояние обнаружено у 28% больных АГ [45].

Кроме того, тревожные расстройства и депрессию считают одними из факторов риска развития самой АГ. Так, в некоторых (хотя и не во всех) исследованиях обнаружено, что по сравнению с лицами без тревожных расстройств и депрессии у лиц с тревожными нарушениями и депрессией выше риск развития АГ [46, 47]. Так, например, в исследование J.E. Gangwisch и соавт. [48] были включены 4913 участника исследования NHANES I (1982-1992), которые были разделены на 2 группы в зависимости от возраста (средний возраст – 32-59 лет и пожилой возраст – 60-86 лет). Авторы выявили, что лица среднего возраста, страдающие депрессией, имели на 44% больший риск развития АГ в конце периода наблюдения (отношение шансов 1,44; 95% доверительный интервал 1,15-1,80). При этом депрессия не была связана с частотой возникновения АГ у пожилых лиц.

Патогенетические механизмы, возможно, объединяющие АГ и тревожные нарушения, достаточно сложны и многообразны. Обсуждается роль повышенного уровня ангиотензина II [49], гиперактивации симпатической нервной системы и стимуляции вазовагального рефлекса [50]. Важную роль также играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, которая является главной стрессовой системой в организме [51]: при ее дисфункции повышается секреция стероидных гормонов, вызывая задержку натрия и жидкости, что приводит к повышению АД [52]. Помимо всего, связь тревоги с повышенным риском развития АГ может быть связана с личностными особенностями пациентов с тревожными расстройствами,

которые в целом ведут менее здоровый образ жизни. Другими словами, для них обычно характерно «неправильное» поведение, связанное со стрессом и высоким уровнем тревоги, например – переизбыток, курение, злоупотребление алкоголем, недостаточная физическая активность, что также может влиять на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ.

Существует также основание полагать, что сниженная перфузия мозга, которая имеет место при АГ, является фактором риска развития как тревожных, так и когнитивных нарушений [53]. Кроме того, нельзя исключать синергичного воздействия тревоги и церебральной гипоперфузии на когнитивные функции [54]. Представляют особый интерес результаты исследования M.L. Alosco и соавт. [54], в котором у 55 пожилых больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями была выявлена взаимосвязь между повышенной тревожностью и сниженной церебральной перфузией в лобных долях головного мозга. Лобная доля состоит из структур, которые опосредуют регулирование эмоций [55], и предполагается, что тревога может нарушать эти процессы из-за гипоперфузии лобной доли (например, передняя поясная кора) [56]. В свою очередь, возможно, существует двунаправленная связь между перфузией лобной доли и тревогой, и, соответственно, необходимы проспективные исследования для выяснения их взаимосвязи. Будущие работы должны также обозначить конкретные структуры лобной доли, ответственные за проявление тревоги при церебральной гипоперфузии у больных АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что, хотя когнитивные нарушения считают одним из главных проявлений поражения головного мозга при АГ, этот вопрос изучался, в основном, у лиц пожилого и старческого возраста. Состояние когнитивных функций у больных более молодого возраста на ранних стадиях АГ изучено мало, и требует дальнейшего изучения. Лишь в единичных исследованиях оценивалась взаимосвязь состояния когнитивных функций с уровнями АД по СМАД, в том числе, в период сна, а также с особенностями суточного профиля АД (степень ночного снижения АД, суточная вариабельность АД, величина утреннего подъема АД), что также диктует необходимость проведения специально спланированных проспективных исследований. Патогенетические аспекты взаимосвязи когнитивных нарушений и АГ многообразны, и включают гиперактивацию нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой), дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение перфузии головного мозга, дисфункцию эндотелия. В возникновении когнитивных нарушений у больных АГ большее значение имеют тревожно-депрессивные расстройства, их взаимосвязь носит сложный, дуалистичный характер, вероятно, обусловленный снижением перфузии головного мозга.

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

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; Authors/Task Force Members. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Obisesan T.O., Obisesan O.A., Martins S. et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Geriatr Soc. 2008;56:501-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
- Kuo H.K., Sorond F., Iloputaife I. et al. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59:1191-4. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
- Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A.B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2005;45:374-9. doi:10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74.
- Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1993;138:353-64.
- Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. JAMA. 1995;274:1846-51.
- Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A., Budge M.M. Blood pressure related cognitive decline: does age make a difference? Hypertension. 2004;44:631-6. doi:10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99.
- DeBette S., Seshadri S., Beiser A. et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. Neurology. 2011;77:461-8. doi:10.1212/WNL.0b013e318227b227.
- Köhler S., Baars M.A., Spauwen P. et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. Hypertension. 2014;63:245-51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096.
- Parfenov V.A., Starchina Y.A., Parfenov V.A., Starchina Y.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2011;3(1):27-33. (In Russ.) [Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. 2011;3(1):27-33]. doi:10.14412/2074-2711-2011-130.
- Cui J., Yu R., Li M. et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. Int J Clin Exp Med 2016;9(1):308-315.
- Shehab A., Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. BMC Cardiovasc Disord. 2011;11:3. doi:10.1186/1471-2261-11-3.
- Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavleyeva E.E.. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. Therapeutic Archive. 2018;90(9):15-26. (In Russ.) [Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Терапевтический Архив. 2018;90(9):15-26]. doi:10.26442/terarkh20189091526.
- Obisesan T.O., Obisesan O.A., Martins S. et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Geriatr Soc. 2008;56:501-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
- Waldstein S.R., Rice S.C., Thayer J.F. et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2008;51:99-104. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.
- Kilander L., Nyman H., Bobberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension. 1998; 31:780-6.
- Tsigoulis G., Alexandrov A.V., Wadley V.G. et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. Neurology. 2009;73:589-95. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b38969.

18. Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A.B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005;45:374-9. doi:10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74.
19. White W.B., Wolfson L., Wakefield D.B. et al. Average Daily Blood Pressure, not Office Blood Pressure, is Associated with Progression of Cerebrovascular Disease and Cognitive Decline in Older People. *Circulation*. 2011;124(21):2312-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037036
20. Conway K.S., Forbang N., Beben T. et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1444-52. doi:10.1093/ajh/hpv042.
21. Gonzalez-Rojas C.A., Pino-Ramirez G., Partida A.G. et al. Ambulatory blood pressure and cognitive function in nondemented older adults: Findings of the maracaibo aging study. *Alzheimer's & Dementia*. 2010;6(4 Suppl):S477.
22. Conway K.S., Forbang N., Beben T. et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1444-52. doi:10.1093/ajh/hpv042.
23. Nagai M., Hoshida S., Ishikawa J. et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636-41. doi:10.1097/HJH.0b013e3283018333.
24. Okuno J., Yanag H. Cognitive impairment and nocturnal blood pressure fall in treated elderly hypertensives. *Environ Health Prev Med*. 2003;8(4):124-32. doi:10.1007/BF02897916.
25. Sierra C., Salamero M., Domenech M. et al. Circadian Blood Pressure Pattern and Cognitive Function in Middle-aged Essential Hypertensive Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):157-8. doi:10.1016/j.rec.2014.09.009.
26. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al.; 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(9):1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e32830363e964.
27. Bellelli G., Pezzini A., Bianchetti A., Trabucchi M. Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):483-4.
28. Cho N., Hoshida S., Nishizawa M. et al. Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients With Good Blood Pressure Control. *Am J Hypertens*. 2018;31(3):293-8. doi:10.1093/ajh/hpx155.
29. Kanemary A., Kanemary K., Kuwajima I. The effects of Short-Term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res*. 2001;24(1):19-24.
30. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M. et al. Exaggerated Ambulatory Blood Pressure Variability Is Associated with Cognitive Dysfunction in the Very Elderly and Quality of Life in the Younger Elderly. *AJH*. 2007;20(7):720-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.02.001.
31. Yamaguchi Y., Wada M., Sato H. et al. Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community-Based Elderly Japanese. *American Journal of Hypertension*. 2014;27(10):1257-67. doi:10.1093/ajh/hpu045.
32. Mahmoud K.S., Ismail T.T., Saad M. et al. Values of ambulatory blood pressure monitoring for prediction of cognitive function impairment in elderly hypertensive patients. *The Egypt Heart J*. 2015;67:7-12. doi:10.1016/j.ehj.2014.03.006.
33. Diz D.I., Lewis K. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging. *Hypertension*. 2008;52(1):37-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108985.
34. Bourassa E.A., Sved A.F., Speth R.C. Angiotensin modulation of rostral ventrolateral medulla (RVLM) in cardiovascular regulation. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):167-75. doi:10.1016/j.mce.2008.10.039.
35. Katusic Z.S., Austin S.A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Eur Heart J*. 2014;35(14):888-94. doi:10.1093/eurheartj/ehf544.
36. Chen B.R., Kozberg M.G., Boucard M.B. et al. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000787. doi:10.1161/JAHA.114.000787.
37. Faraci F.M. Protecting against vascular disease in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(5):H1566-82. doi:10.1152/ajpheart.01310.2010.
38. Di Marco L.Y., Venneri A., Farkas E. et al. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol Dis*. 2015;82:593-606. doi:10.1016/j.nbd.2015.08.014.
39. Poggesi A., Pasi M., Pescini F. et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):72-94. doi:10.1038/jcbfm.2015.116.
40. Hillman E.M. Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:161-81. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014111.
41. Jennings J.R., Muldoon M.F., Ryan C. et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology*. 2005;64(8):1358-65. doi:10.1212/01.WNL.0000158283.28251.3C.
42. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844-66. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.008.
43. Gualtieri C.T., Morgan D. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an uncounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1122-30.
44. Ho A.K., Thorpe C.T., Pandhi N. et al. Association of Anxiety and Depression with Hypertension Control: A U.S. Multi-Disciplinary Group Practice Observational Study. *J Hypertens*. 2015;33(11):2215-22. doi:10.1097/HJH.0000000000000693.
45. Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B. et al. Depressions and Disorders of Depressive Spectrum in General Medical Practice. Results of the COMPAS program. *Kardiologia*. 2004;44(1):48-54. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;44(1):48-54].
46. Ginty A.T., Carroll D., Roseboom T.J. et al. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. *J Hum Hypertens*. 2013;27(3):187-90. http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2012.18
47. Bacon S.L., Campbell T.S., Arsenault A., Lavoie K.L. The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year. *Int J Hypertens*. 2014;2014:953094. doi:10.1155/2014/953094.
48. Gangwisch J.E., Malaspina D., Posner K. et al. Insomnia and Sleep Duration as Mediators of the Relationship Between Depression and Hypertension Incidence. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):62-9. doi:10.1038/ajh.2009.202.
49. Saavedra J.M., Ando H., Armando I. et al. Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists. *Regul Pept*. 2005;128(3):227-38. doi:10.1016/j.reg-pep.2004.12.015.
50. Bajkó Z., Szekeres C.C., Kovács K.R. et al. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension. *J Neurol Sci*. 2012;317(1-2):112-6. doi:10.1016/j.jns.2012.02.014.
51. Kudielka B.M., Wüst S. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*. 2009;13(1):1-14. doi:10.3109/10253890902874913.
52. Hashimoto K., Makino S., Hirasawa R. et al. Abnormalities in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in spontaneously hypertensive rats during development of hypertension. *Endocrinology*. 1989;125(3):1161-7.
53. Wolitzky-Taylor K.B., Castriotta N., Lenze E.J. et al. Anxiety disorders in older adults: A comprehensive review. *Depress Anxiety*. 2010;27(2):190-211. doi:10.1002/da.20653.
54. Alosco M.L., Gunstad J., Beard C. et al. The Synergistic Effects of Anxiety and Cerebral Hypoperfusion on Cognitive Dysfunction in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(1):57-66. doi:10.1177/0891988714541871.
55. Cislis J.M., Olatunji B.O., Feldner M.T., Foyth J.P. Emotion regulation and the anxiety disorders: An integrative review. *J Psychopathol Behav Assess*. 2010;32(1):68-82. doi:10.1007/s10862-009-9161-1.
56. Etkin A., Prater K.E., Hoeft F. et al. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(5):545-54. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09070931.

About the Authors:

Tatiana M. Ostroumova – MD, Assistant, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University
Vladimir A. Parfenov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University
Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Остроумова Татьяна Максимовна – ассистент, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет
Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Гибкий режим применения комбинированной антигипертензивной терапии в условиях снижения артериального давления до более низких целевых уровней: взгляд кардиолога и клинического фармаколога

Сергей Руджерович Гиляревский^{1*}, Мария Владимировна Голшмид¹,
Галина Юрьевна Захарова¹, Ирина Михайловна Кузьмина²,
Ирина Ивановна Синицина¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

В статье рассматриваются современные подходы к выбору тактики антигипертензивной терапии с использованием комбинированных антигипертензивных препаратов с постоянными дозами или с использованием свободных комбинаций антигипертензивных препаратов. Приводятся данные о том, что в современных условиях лечения артериальной гипертонии использование гибкого подхода к выбору тактики применения комбинированных антигипертензивных препаратов представляется более обоснованным. В частности, с учетом результатов анализа данных об участниках рандомизированного клинического исследования SPRINT обсуждается вопрос о характеристиках больных с артериальной гипертонией, у которых для улучшения прогноза может быть полезно снижение артериального давления (АД) до более низких целевых уровней. Обсуждаются подходы к уменьшению частоты развития нежелательных явлений, обусловленных антигипертензивной терапией, у таких больных в целом, и у больных пожилого и старческого возраста, имеющих не только высокую вероятность достижения преимуществ более интенсивных режимов антигипертензивной терапии по влиянию на прогноз, но и более высокий риск осложнений, обусловленных терапией. Обсуждается проблема менее высокой эффективности применения воспроизведенных антигипертензивных препаратов («дженериков») по сравнению с оригинальными препаратами.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, комбинированные антигипертензивные препараты, амлодипин.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Кузьмина И.М., Синицина И.И. Гибкий режим применения комбинированной антигипертензивной терапии в условиях снижения артериального давления до более низких целевых уровней: взгляд кардиолога и клинического фармаколога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):265-270. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-265-270

A Flexible Regimen of Combination Antihypertensive Therapy for Lower Blood Pressure to the Lower Target Level. Viewpoint of Cardiologist and Clinical Pharmacologist

Sergey R. Gilyarevskiy^{1*}, Maria V. Golshmid¹, Galina Yu. Zaharova¹, Irina M. Kuzmina², Irina I. Sinitsina¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

² Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine
Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

Modern tactics of antihypertensive therapy with fixed dose combination or with free combinations of antihypertensive drugs are reviewed in the article. The evidence that a flexible regimen of combination antihypertensive therapy is more reasonable in the modern treatment of arterial hypertension is presented. The question of the characteristics of hypertensive patients in whom lowering blood pressure to lower target levels may be useful to improve the prognosis is discussed considering the results of the analysis of data on participants in a randomized clinical trial SPRINT. Approaches to reducing the incidence of adverse events caused by antihypertensive therapy in such patients in general and in elderly and senile patients who have not only a higher likelihood of achieving advantages of more intensive antihypertensive therapy regimens for influencing the prognosis, but also a higher risk of complications, due to therapy are considered. The problem of less high efficacy of using replicated antihypertensive drugs (generics) compared to the original drugs is discussed.

Keywords: antihypertensive therapy, combined antihypertensive drugs, amlodipine.

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Zaharova G.Yu., Kuzmina I.M., Sinitsina I.I. A Flexible Regimen of Combination Antihypertensive Therapy for Lower Blood Pressure to the Lower Target Level. Viewpoint of Cardiologist and Clinical Pharmacologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):265-270. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-265-270

Received / Поступила: 18.03.2019
Accepted / Принята в печать: 26.03.2019

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

«Наши протоколы построены по дихотомическому принципу. Однако в реальных условиях врачи принимают решения на основании неточных данных и ограниченных знаний, что приводит к неопределенности в установлении диагноза и сочетается с неопределенностью, которая обусловлена непредсказуемостью ответной реакции больного на терапию и исходами, существенно отличающимися от дихотомических».

Simpkin A.L., Schwartzstein R.M. [1]

Новые возможности улучшения прогноза больных с артериальной гипертензией за счет более интенсивных режимов антигипертензивной терапии

Опубликование в 2017 и 2018 гг. новых вариантов клинических рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ), несомненно, привлекло внимание врачей [2, 3]. Несмотря на видимые различия европейских и американских рекомендаций по тактике лечения АГ, нельзя не отметить, что оба варианта рекомендаций были разработаны, в первую очередь, в связи с получением в ходе выполнения исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) новых данных о тактике ведения больных с АГ и высоким риском развития неблагоприятных исходов [4]. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но в отсутствие сахарного диабета и перенесенного инсульта снижение систолического артериального давления (САД) до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт.ст. приводит к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе интенсивного режима антигипертензивной терапии (ИРТ).

Следует отметить, что в соответствии с полученными данными наибольшие преимущества от снижения артериального давления (АД) до более низких целевых уровней будут иметь, прежде всего, больные пожилого и старческого возраста, так как именно в такой возрастной группе имеется наиболее высокий риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Более того, недавно опубликованные результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT позволяют предположить, что только у больных с АГ и 10-летним риском развития осложнений ССЗ, достигающим 18,2% или более, будут отмечаться преимущества ИРТ, в то время как у больных с АГ и риском развития таких заболеваний менее

18,2% приемлемым в большинстве случаев будет стандартный режим антигипертензивной терапии (СРТ) [5].

Очевидно, что увеличение числа больных, у которых будет обоснованным более выраженное снижение АД становится основанием для обсуждения существующих подходов к антигипертензивной терапии, так как среди больных, у которых можно добиться улучшения прогноза за счет более выраженного снижения АД, очевидно будут преобладать лица пожилого и старческого возраста, т.е. лица, для которых могут потребоваться особые подходы к подбору антигипертензивной терапии.

Более того, учитывая результаты исследования SPRINT и результаты обсервационных исследований, включавших больных пожилого и старческого возраста, в том числе, и больных, имеющих признаки «хрупкости», тактика лечения АГ будет определяться двумя прямо противоположными тенденциями: с одной стороны, тенденцией к более выраженному снижению АД с целью улучшения прогноза (эффективность такой тактики была подтверждена в исследовании SPRINT), а с другой стороны, тенденцией к более осторожному снижению АД у больных пожилого возраста, особенно, при наличии «хрупкости».

Результаты исследования SPRINT свидетельствовали о положительном влиянии более выраженного снижения АД на риск развития осложнений ССЗ и смертности как при наличии «хрупкости», так и в ее отсутствие [6]. В то же время в подгруппе больных пожилого возраста (средний возраст 79,9 года), которые в исследовании SPRINT были распределены в группу ИРТ, по сравнению с больными, распределенными в группу СРТ, отмечалось увеличение частоты развития артериальной гипотонии (у 2,4 и 1,4% больных, соответственно; отношение риска 1,71 при 95% доверительном интервале [95%ДИ] от 0,97 до 3,09), обморока (у 3 и 2,4% больных, соответственно; отношение рисков 1,23 при 95%ДИ от 0,76 до 2,00); электролитных нарушений (у 4 и 2,7% больных, соответственно; отношение рисков 1,51 при 95%ДИ от 0,99 до 2,33), острого повреждения почек (у 5,5 и 4% больных, соответственно; отношение рисков 1,41 при 95%ДИ от 0,98 до 2,04), но в отсутствие увеличения частоты травматических падений (у 4,9 и 5,5% больных, соответственно; отношение риска 0,91 при 95%ДИ от 0,65 до 1,29).

Следует отметить несовпадения результатов обсервационных исследований и исследования SPRINT, единственным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), в котором оценивали эффекты более выраженного снижения АД у «хрупких» больных. Так, результаты нескольких популяционных исследований позволяли предположить, что биологический возраст (например, определяемый с помощью оценки

когнитивных или физических функций) следует рассматривать как наиболее важный фактор, влияющий на связь между уровнем АД и смертностью лиц пожилого и старческого возраста, что позволяет предположить обоснованность учета биологического возраста при определении тактики лечения АГ в такой возрастной группе [7-9]. В ходе выполнения исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) были получены данные о том, что у пожилых лиц с ограниченными функциями (затруднения при выполнении основных и инструментальных действий по удовлетворению повседневных потребностей) более высокий уровень АД не был связан с более высокой смертностью [10]. Более того, результаты обсервационного исследования с использованием моделирования, в которое были включены участники NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) [11] в возрасте 60-94 лет, свидетельствовали о том, что наиболее экономически эффективная тактика для предупреждения неблагоприятных исходов различалась между участниками с сохраненной скоростью ходьбы и участниками со сниженной скоростью ходьбы. Так, для лиц с сохраненной скоростью ходьбы наиболее экономически эффективная тактика состояла в достижении целевого уровня САД менее 140 мм рт.ст., но для больных со сниженной скоростью ходьбы экономически эффективной для профилактики развития инфаркта миокарда или инсульта и сохранения функциональных способностей была более консервативная тактика с целевым уровнем САД менее 150 мм рт.ст. В то же время нельзя не учитывать недавно опубликованные результаты PKI SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension) [12], которые свидетельствовали о том, что у амбулаторных взрослых больных с АГ применение ИРТ с целевым уровнем САД менее 120 мм рт.ст. по сравнению с СРТ с целевым уровнем САД менее 140 мм рт.ст. хотя и не приводит к статистически значимому снижению риска развития вероятной деменции, но сопровождается статистически значимым снижением риска развития умеренных когнитивных расстройств. Причем, учитывая раннее прекращение исследования и меньшее число случаев развития деменции по сравнению с предполагаемыми, исследование могло иметь недостаточную статистическую мощность для оценки частоты развития такого неблагоприятного исхода.

Комбинированная антигипертензивная терапия как необходимое условие эффективного лечения большинства больных с артериальной гипертензией

Имеются убедительные доказательства того, что начальная антигипертензивная терапия с использованием комбинированной терапии, включающей 2 ан-

тигипертензивных препарата, сопровождается более эффективным снижением АД в отдаленные сроки наблюдения по сравнению с начальной монотерапией и достижением целевых уровней АД у большего числа больных через месяцы или годы после начала терапии [13]. Такие результаты могли быть обусловлены тем, что по сравнению с начальной монотерапией начальное назначение 2-х препаратов сопровождается более высокой приверженностью к терапии в отдаленные сроки наблюдения [14, 15]. Возможно, увеличение приверженности было связано с более быстрым снижением АД при использовании 2-х антигипертензивных препаратов и с подтверждением эффективности назначенной терапии, что обуславливало согласие больного выполнять предписания врача [16]. Другое объяснение преимуществ начальной комбинированной терапии может состоять в преодолении так называемой терапевтической инертности, которая выражается в низкой частоте перевода больного с приема 1 антигипертензивного препарата на комбинированную терапию при недостижении целевого уровня АД [17, 18].

Следует отметить, что, несмотря на очевидные преимущества начальной комбинированной антигипертензивной терапии по сравнению с начальной монотерапией, которые были подтверждены в ходе выполнения крупного ретроспективного обсервационного исследования, включавшего 125635 больных с АГ в возрасте 40-85 лет, начинавших антигипертензивную терапию в виде с использованием 1 препарата ($n=100982$), 2 препаратов в виде комбинированного препарата с постоянными дозами, либо 2 препаратов в виде свободных комбинаций ($n=24653$) [19], полученные результаты свидетельствовали о статистически значимых, но лишь небольших различиях между комбинированной терапией с использованием комбинированных антигипертензивных препаратов с постоянными дозами (КАГППД) или с использованием свободных комбинаций антигипертензивных препаратов (СКАГП) по влиянию на приверженность к терапии. Так, по сравнению с монотерапией коэффициент распространенности приема антигипертензивных препаратов у больных, применяющих КАГППД, через 1, 2 и 3 года достигал 3,24; 2,61 и 2,28 соответственно, а для больных, применяющих СКАГП, такие показатели составляли 3,67; 2,96 и 2,33 соответственно.

Таким образом, возникает вопрос: всегда ли оправдано применение комбинированной антигипертензивной терапии в виде КАГППД (так называемых фиксированных комбинаций), а не в виде сочетанного приема отдельных препаратов (так называемых свободных комбинаций)? Постараемся ответить на такой вопрос.

Преимущества и недостатки применения комбинированных антигипертензивных препаратов с постоянными дозами включенных в них компонентов

Несмотря на распространенное мнение о преимуществах применения КАГППД, которое отражено и в новых вариантах клинических рекомендаций [2, 3], научных подтверждений таких преимуществ по влиянию на прогноз больных с АГ в настоящее время нет. В ходе выполнения мета-анализов РКИ по сравнительной оценке эффектов КАГППД и комбинированной терапии с использованием СКАГП [20, 21] не удалось ни подтвердить, ни опровергнуть преимуществ применения КАГППД по сравнению со СКАГП как по выраженности антигипертензивного эффекта, так и влиянию на риск развития неблагоприятных исходов. Таким образом, некоторое улучшение степени соблюдения предписанной терапии можно рассматривать как единственное доказанное преимущество применения КАГППД по сравнению со СКАГП. В связи с этим возникает вопрос о том, насколько такое преимущество КАГППД будет клинически более важным по сравнению с недостатками или ограничениями, которые имеют КАГППД.

Считается, что недостатками КАГППД может быть как раз то, что относят к их главным преимуществам, то есть – включение в одну таблетку нескольких препаратов с постоянными дозами, что может затруднять подбор доз препаратов и приводить к применению либо недостаточных доз, либо к передозировке [22]. Применение КАГППД может осложнять выявление причины развития побочных эффектов, обусловленных применением одного из компонентов КАГППД. Кроме того, использование КАГППД может обуславливать увеличение ошибок в назначении антигипертензивной терапии. КАГППД часто имеют торговые названия, под которыми их выписывают в назначениях. Это может затруднять учет всех компонентов комбинированного антигипертензивного препарата [23–25]. Наличие нескольких составляющих в КАГППД разной эффективности в одном препарате добавляет сложность в назначении и дозировании терапии [26]. Очевидно, что ошибки в назначении лекарственной терапии имеют отрицательные последствия, увеличивают риск развития осложнений и даже смертности [27]. Несмотря на это, качество терапии при использовании КАГППД изучено недостаточно.

Лишь недавно в ходе выполнения крупного ретроспективного исследования [28] была предпринята попытка проверить гипотезу о том, увеличивает ли назначение КАГППД риск ошибок при назначении антигипертензивной терапии, в частности, риск необоснованных дублирований в назначении, и риск возможных нежелательных лекарственных взаимодействий по сравнению со СКАГП.

В исследование были включены данные о 307833 назначениях КАГППД (67% всех назначений) и данные о 151632 назначениях СКАГП. В группе назначения КАГППД было 50% женщин; средний возраст составлял $67,1 \pm 12,5$ года. В группе СКАГП доля женщин составляла 48,1%, а средний возраст достигал $70,1 \pm 12$ лет. В группе КАГППД по сравнению с группой СКАГП была меньше частота назначения сопутствующей терапии для лечения ССЗ. В целом частота необоснованного дублирования назначений достигала 0,8% (в группе КАГППД и группе СКАГП 0,61 и 0,88%, соответственно; относительный риск 1,46 при 95%ДИ от 1,17 до 1,83, и стандартизованное отношение риска 2,06 при 95%ДИ от 1,64 до 2,60). Наибольшая частота необоснованного дублирования назначений отмечалась для антагонистов кальция, достигая 0,41 в группе КАГППД и 0,65% – в группе СКАГП. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что использование КАГППД в 2 раза увеличивает риск необоснованного дублирования терапии по сравнению с использованием СКАГП. Несмотря на небольшой абсолютный риск такого дублирования при использовании КАГППД, который составляет менее 1%, для некоторых больных, особенно, для больных пожилого и старческого возраста, такой эффект может становиться клинически значимым, и снижает преимущества использования таких препаратов.

Выделяют следующие недостатки КАГППД [29, 30]: 1) патентованные комбинированные препараты могут быть более дорогостоящими по сравнению с эквивалентными СКАГП; 2) продолжительность действия отдельных компонентов может быть неэквивалентна, что может обуславливать неприемлемость применения 1 раз в сутки (р/сут); 3) применение КАГППД ограничивает возможность гибкого подхода к дозированию препарата, и на определенных этапах обуславливает чрезмерную интенсивность антигипертензивной терапии.

Следует отметить, что результаты крупного обсервационного исследования, включавшего 81958 больных с АГ, свидетельствовали о том, что КАГППД чаще применяли у больных с менее тяжелыми ССЗ [30]. В частности, у больных с коронарной болезнью сердца частота сочетанного применения кандесартана и амлодипина в виде КАГППД и в виде СКАГП достигала 14,4 и 25,2%, соответственно ($p < 0,001$), а у больных с инсультом в анамнезе такая частота составляла 5,6 и 10% ($p < 0,001$), соответственно.

При использовании КАГППД врач далеко не всегда может легко подбирать дозу одного из компонентов КАГППД без изменения дозы другого. Для обеспечения возможности тщательного подбора доз необходимы специальные подходы в клинической практике. В частности, предлагают следующие возможные подходы [31]:

1) Изготовление таблеток таким образом, что два препарата располагаются в противоположных концах с разделяющим их слоем (неактивным). Такой тип таблеток позволяет увеличивать в 2 раза дозу только одного из препаратов, включенных в КАГППД, или прекращать прием только того препарата, с которым связывают развитие побочного эффекта.

2) В каждом конце таблетки содержится комбинация препаратов, и 2 части таблетки разделены неактивным слоем. Такой тип таблеток позволяет использовать КАГППД в дозе, составляющей 50% от полной дозы, а также применять полную дозу или увеличивать дозу в 1,5 или 2 раза.

3) Таблетка, разделенная на отдельные сегменты (2 препарата распределены в такой таблетке равномерно), что обеспечивает преимущества при начальном подборе доз и последующей их коррекции.

4) Применение технологии, которая позволяет комбинировать 2 антигипертензивных препарата в одной двухслойной таблетке с разным диапазоном доз, которые изготавливают с использованием технологии моделирования методом послойного наплавления с помощью 3D принтера [32]. Такая технология обеспечивает возможность динамичного, гибкого и индивидуального дозирования препарата при сохранении преимуществ КАГППД.

Но очевидно, что пока эти технологии имеют лишь ограниченную доступность.

Проблема эффективности непатентованных препаратов («дженериков»), включенных в комбинированный антигипертензивный препарат с постоянными дозами

Многие КАГППД содержат компоненты, представляющие собой не оригинальный препарат, а воспроизведенную копию («дженерик»), в том числе, и КАГППД, производимые крупными фармацевтическими компаниями, которые разрабатывают и внедряют в клиническую практику оригинальные лекарственные препараты. Среди таких компонентов одним из частых становится амлодипин как базовое антигипертензивное средство с хорошо доказанной эффективностью по влиянию на прогноз больных с АГ. В настоящее время имеется не менее 30 дженериков амлодипина.

К главным недостаткам воспроизведенных антигипертензивных препаратов относят потенциально разное влияние на уровни АД (в том числе, в условиях изометрической нагрузки), метаболические показатели и некоторые факторы, связанные с развитием атеросклероза и тромбоза.

В ходе выполнения перекрестного РКИ, в которое было включено 30 больных с АГ 1 или 2 степени [33],

проверяли гипотезу о том, что воспроизведенный препарат амлодипина (Амлотоп®, STADA) отличается по эффективности от оригинального препарата амлодипина (Норваск®, ООО «Пфайзер»). После 2-недельной фазы отмывания больных рандомизированно распределяли в группу начальной терапии оригинальным или воспроизведенным препаратом амлодипина. Начальная доза амлодипина в обеих группах составляла 5 г 1 р/сут с увеличением до 10 мг 1 р/сут через 2 нед в случае недостаточной эффективности (при отсутствии снижения АД менее 140/90 мм рт.ст.). После завершения 1-го 6-недельного периода активной терапии и последующей 2-недельной фазы вымывания больные переходили на прием другого препарата амлодипина: больные, начинавшие прием оригинального амлодипина, переходили на прием той же дозы воспроизведенного препарата, а больные, начинавшие терапию воспроизведенным амлодипином, переходили на прием оригинального. Продолжительность второго периода активной терапии также достигала 6 нед. Больным проводили стандартное клиническое обследование, выполняли суточное мониторирование АД, а также ручную изометрическую пробу. Через 6 нед прием обоих препаратов приводил к сходному и статистически значимому снижению АД по данным измерения АД в положении сидя. Отмечалось и сходное снижение АД по данным его суточного мониторирования. Однако по данным измерения АД в момент максимальной изометрической нагрузки в период приема оригинального амлодипина и в период приема воспроизведенного препарата были получены разные результаты. После приема Норваска в течение 6 нед не отмечалось изменений прироста САД на изометрической нагрузке, но выявлялось статистически значимое снижение прироста ДАД при нагрузке ($p=0,012$). В то же время после применения воспроизведенного амлодипина в течение 6 нед отмечался прирост как САД, так и ДАД при выполнении изометрической нагрузки ($p<0,05$ для обоих показателей). Таким образом, применение Норваска по сравнению с воспроизведенным амлодипином было эффективно не только в покое, но и при выполнении нагрузки, что представляется важным для обеспечения антигипертензивного действия у широкого круга больных АГ [33].

Закключение

Таким образом, несмотря на тенденцию к более частому использованию КАГППД, в современных условиях лечения больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ, среди которых преобладают лица пожилого и старческого возраста, и больных, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, по-видимому, обоснованным должен быть гибкий подход к

выбору режима комбинированной антигипертензивной терапии, включающей не только КАГПД, но СКАГП. Использование оригинальных препаратов с доказанной эффективностью, а не воспроизведенных препаратов («дженериков») можно считать одним из преимуществ СКАГП.

References / Литература

1. Simpkin A.L., Schwartzstein R.M. Tolerating Uncertainty - The Next Medical Revolution? *N Engl J Med.* 2016;37:1713-15. doi:10.1056/NEJMp1606402.
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
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. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
5. Phillips R.A., Xu J., Peterson L.E., et al. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1601-10. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.074.
6. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., et al.; SPRINT research group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
7. Liang Y., Vetrano D.L., Qiu C. The role of biological age in the management of hypertension in old age: Does SPRINT tell the whole story? *Int J Cardiol.* 2016;222:699-700. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.085.
8. Post Hoppers G., Smulders Y.M., Maier A.B., et al. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *J Intern Med.* 2015;277:488-97. doi:10.1111/joim.12284.
9. Muller M., Smulders Y.M., de Leeuw P.W., Stehouwer C.D. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension.* 2014;63:433-41. doi:10.1161/HYPERTENSION-AHA.113.00911.
10. Windham B.G., Griswold M.E., Lirette S., et al. Effects of Age and Functional Status on the Relationship of Systolic Blood Pressure with Mortality in Mid and Late Life: The ARIC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72:89-94. doi:10.1093/gerona/glv162.
11. Odden M.C., Moran A.E., Coxson P.G., et al. Gait Speed as a Guide for Blood Pressure Targets in Older Adults: A Modeling Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1015-23. doi:10.1111/jgs.14084.
12. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(6):553-561. doi:10.1001/jama.2018.21442.
13. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R., et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension.* 2012;59:1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
14. Mancia G., Zamboni A., Soranna D., et al. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens.* 2014;32:1708-15. doi:10.1097/HJH.0000000000000222.
15. Corrao G., Parodi A., Zamboni A., et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28:1584-90. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
16. Mancia G., Rea F., Cuspidi C., et al. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens.* 2017;35:225-33. doi:10.1097/HJH.0000000000001181.

About the Authors:

Sergey R. Gilyarevskiy – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Maria V. Golshmid – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Galina Yu. Zaharova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Irina M. Kuzmina – MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Irina I. Sinitsina – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

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

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

17. Mu L., Mukamal K.J. Treatment intensification for hypertension in US ambulatory medical care. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004188. doi:10.1161/JAHA.116.004188.
18. Okonofua E.C., Simpson K.N., Jesri A., et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension.* 2006;47:345-51. doi:10.1161/01.HYP.0000200702.76436.4b.
19. Rea F., Corrao G., Merlino L., Mancia G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension.* 2018;72:846-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
20. Mallat S.G., Tanios B.Y., Itani H.S., et al. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161285. doi:10.1371/journal.pone.0161285.
21. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
22. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (2017) Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products. London, UK: EMA; 2017.
23. Aronson J.K. Medication errors resulting from the confusion of drug names. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:167-72. doi:10.1517/eods.3.3.167.31069.
24. Bramley D.E. The ability of anaesthetists to identify generic medications from trade names. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:624-9. doi:10.1177/0310057X0903700401.
25. Schwab M., Oetzel C., Mörike K., et al. Using Trade Names. *Arch Intern Med.* 2002;162:1065.
26. Bobb A., Gleason K., Husch M., et al. The Epidemiology of Prescribing Errors. *Arch Intern Med.* 2004;164:785. doi:10.1001/archinte.162.9.1065.
27. Karnon J., McIntosh A., Dean J., et al. Modelling the expected net benefits of interventions to reduce the burden of medication errors. *J Health Serv Res Policy.* 2008;13:85-91. doi:10.1258/jhsrp.2007.007011.
28. Moriarty F., Bennett K., Fahey T. Fixed-dose combination antihypertensives and risk of medication errors. *Heart.* 2019;105(3):204-9. doi:10.1136/heartjnl-2018-313492.
29. Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., et al. Fixed-dose combination therapy in hypertension: cons. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2012;19:51-4. doi:10.2165/11632070-000000000-00000.
30. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension-An analysis of 81 958 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20:705-15. doi:10.1111/jch.13240.
31. Materson B.J. Enhancing dosage flexibility in combination therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9:796-9. doi:10.1111/j.1751-7176.2007.tb00007.x.
32. Sadia M., Isreb A., Abbadi I., et al. From 'fixed dose combinations' to 'a dynamic dose combiner': 3D printed bi-layer antihypertensive tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2018;123:484-94. doi:10.1016/j.ejps.2018.07.045.
33. Bubnova M.G., Kuznetsova I.V., Aronov D. M., et al. Study of the clinical efficacy of two drugs of amlodipine (original and reproduced) in patients with arterial hypertension and obesity: a randomized, crossover study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15:17-27 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Кузнецова И.В., Аронов Д.М., и др. Изучение клинической эффективности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией и ожирением: результаты рандомизированного, перекрестного исследования. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15:17-27]. doi:10.15829/1728-8800-2016-5-17-27.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Захарова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Синицина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины?

Сергей Юрьевич Марцевич*

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

В статье рассматривается вопрос о возможности выбора наиболее эффективного препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины. На примере разных классов препаратов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, новых оральных антикоагулянтов) демонстрируется, что препараты, относящиеся к одному и тому же классу, могут иметь как большое сходство, так и существенные различия. При отсутствии прямых сравнений в виде рандомизированных контролируемых исследований между препаратами – представителями одного класса, продемонстрировавших по отдельности свою эффективность, выбор наиболее эффективного с позиций доказательной медицины практически невозможен. Анализ наблюдательных исследований – крупных баз данных, регистров для выявления наиболее эффективного препарата в классе не может использоваться для решения проблемы первенства того или иного препарата внутри класса.

Ключевые слова: класс-эффект препаратов, рандомизированные контролируемые исследования, проблемы выбора препарата внутри класса.

Для цитирования: Марцевич С.Ю. Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):271-276. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-271-276

How to solve the problem of drug choice within the same class from the standpoint of evidence-based medicine?

Sergey Yu. Martsevich*

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

The question of the possibility of the most effective drug choosing within one class from the standpoint of evidence-based medicine is considered in the article. Drugs belonging to the same class may have both great similarities and significant differences. This is demonstrated by the example of different classes of drugs (beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and new oral anticoagulants). The choice of the most effective (from the standpoint of evidence-based medicine) is impossible if there are no direct comparisons in randomized controlled studies between drugs of the same class that have demonstrated their effectiveness separately. Analysis of observational studies (large databases, registers) to identify the most effective drug in a class cannot be used to solve the problem of the superiority of a drug within a class.

Keywords: class effect, randomized controlled studies, problems of drug choice within the same class.

For citation: Martsevich S.Y. How to solve the problem of drug choice within the same class from the standpoint of evidence-based medicine? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):271-276. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-271-276

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

Одним из крупнейших достижений медицины XX века явилось создание препаратов, способных положительно влиять на исходы заболеваний, характеризующихся высокой смертностью, в первую очередь, заболеваний сердечно-сосудистой системы. Этому во многом способствовало появление так называемой доказательной медицины – науки, призванной искать наилучшие доказательства эффективности конкретных методов лечения для использования в реальной клинической практике. Этими наилучшими доказательствами в настоящее время признаются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [1].

Внедрение результатов РКИ в реальную клиническую практику дало возможность использовать лекарственные препараты с доказанным полезным и безопасным действием и рассчитывать на то, что эти

препараты не только улучшат состояние больного, но и положительно повлияют на отдаленные исходы, как это наблюдалось при проведении РКИ. Это особенно важно при лечении заболеваний, дающих высокую смертность, в первую очередь – сердечно-сосудистых заболеваний. Препараты, доказавшие свое влияние на исходы болезни, так называемые конечные точки (КТ), стали называть «препаратами, спасающими жизнь» (life-saving drugs).

Современная кардиология предоставляет практическому врачу целый набор препаратов, доказавших свое влияние на исходы болезней, давая возможность, следуя современным клиническим рекомендациям, назначать терапию, максимально снижающую риск сердечно-сосудистых осложнений. Когда в арсенале врача имеется несколько препаратов, обладающих сходным действием, врач становится перед проблемой выбора одного из них. Существует ряд этапов выбора препарата [2], среди которых, пожалуй,

Received / Поступила: 14.03.2019

Accepted / Принята в печать: 23.03.2019

наиболее сложным является выбор конкретного препарата среди определенного класса лекарств.

Проблема класс-эффекта

С тех пор, как препараты стали делить на определенные классы, появилось понятие «класс-эффект», при этом имеется в виду, что препараты одного класса оказывают сходное клиническое действие. Крайним выражением такой точки зрения является допущение перенесения данных, полученных для одного представителя класса, на других представителей этого класса. Это подразумевает возможность замены одного препарата другим внутри класса. Критики такого подхода называют эту точку зрения “me too drugs” (буквальный перевод – «и мы такие же») [3].

Оценивая правомочность использования понятия «класс-эффект», необходимо отметить, что до сих пор не существует строгого определения, по каким признакам относить препараты к одному классу. Препараты относят к одному классу по сходству в химической структуре (например, дигидропиридиновые антагонисты кальция), по одинаковому механизму действия (например, бета-адреноблокаторы), одинаковому влиянию на какой-либо клинический или биологический показатель (например, антикоагулянты). Нередко один и тот же препарат может относиться сразу к нескольким классам (например, никорандил можно отнести к классам нитровазодилаторов, активаторов калиевых каналов, цитопротекторов). Понятно, что отсутствие четкого определения, что такое класс препаратов, делает сомнительной практику бездоказательного присвоения эффектов одного препарата другому, относящегося к тому же классу.

Каким препаратам отдавать предпочтение внутри класса

Во времена доказательной медицины стало очевидным, что в первую очередь надо отдавать предпочтение только тем представителям класса, которые имеют доказательства пользы их применения в РКИ, причем, обязательным условием является положительный результат этого РКИ [4]. Как известно, под положительным результатом в РКИ, оценивающих исходы заболевания, является доказательство положительного влияния препарата на первичную конечную точку [5]. Например, среди бета-адреноблокаторов доказательства способности влиять на отдаленные исходы и, в частности, на смертность больных имеют (из использующихся в настоящее время) только 2 препарата: метопролол (в виде тартрата) и карведилол [6]. Аналогично, из большого класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента доказательства влияния на отдаленные исходы после перенесенного инфаркта миокарда имеют лишь эна-

лаприл, каптоприл, рамиприл, лизиноприл и, в определенной степени, зофеноприл. Именно эти препараты рекомендуют назначать в клинических рекомендациях [2, 7], поэтому вопрос о выборе препарата внутри класса в таких случаях решается довольно просто: предпочтение отдают какому-то из названных выше препаратов. Намного сложнее решить вопрос, какому конкретно из них следует отдать предпочтение.

Всегда ли можно решить вопрос о выборе наиболее эффективного препарата внутри класса

Когда несколько препаратов – представителей класса – имеют доказательства положительного влияния на исходы заболевания в РКИ, то совершенно очевидно, что единственным надежным доказательством преимущества одного препарата перед другим могут быть только РКИ, напрямую сравнивающие эффективность таких препаратов между собой. Прямых сравнений в РКИ препаратов одного класса, уже имеющих доказательства по отдельности во влиянии на исходы заболевания у одинаковых групп больных, в кардиологии крайне мало. Этот факт легко объясним: доказать различия (если таковые и имеются) между близкими по действию препаратами крайне затруднительно, так как для этого придется не только включать в исследования огромные количества больных, но и существенно увеличивать продолжительность этих исследований. Возможность проведения таких исследований сомнительна с этической точки зрения (так как у больных придется повторно доказывать уже установленный факт эффективности препарата) и мало реалистична по финансовым соображениям (стоимость исследования очень высока).

Если такие исследования и проводятся (а проводятся они, как правило, при поддержке конкретных фармацевтических компаний), то обычно их протокол создается таким образом, что один из препаратов ставится в явно невыгодные условия, и еще до проведения исследования становится очевидным, преимущества какого препарата стремились доказать. Классическим примером такого РКИ является исследование IDEAL [8], где делалась попытка доказать, что аторвастатин более эффективен, чем симвастатин в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда. На момент проведения исследования IDEAL оба эти препарата уже имели доказательства в РКИ по влиянию на исходы заболевания у больных ИБС. Симвастатин в этом исследовании использовался в обычной для тех времен дозе, а аторвастатин назначали в высокой дозе. Однако даже это не помогло решить поставленную задачу, в существенной степени из-за того, что количества включенных больных (8888 человек) оказалось

недостаточно, чтобы выявить различия между препаратами в течение 5 лет наблюдения.

Таким образом, если внутри класса есть несколько препаратов, имеющих доказательства влияния на исходы заболевания, и между ними не проводились прямые сравнения в РКИ, то определенно доказать различия между ними с позиций доказательной медицины невозможно.

Тем не менее, косвенные сравнения между результатами проведенных РКИ в принципе возможны, хотя их результаты могут рассматриваться лишь как гипотеза. Ситуация по сравнению существенно затрудняется, если РКИ с представителями одного класса проводились по близким протоколам, использовали одинаковые конечные точки, в качестве препарата сравнения выступал один и тот же препарат, длительность наблюдения была примерно одинаковой.

В полной мере описанные выше условия почти невыполнимы, однако примеры подобных ситуаций все же имеются. Это касается так называемых новых оральных антикоагулянтов (НОАК), препаратов, активно разрабатывавшихся с начала XXI века, призванных заменить варфарин – стандартный непрямой антикоагулянт, доказавший способность предотвращать инсульты, вызванные наличием фибрилляции предсердий (ФП), но имеющий целый ряд недостатков, связанных со сложностью подбора дозы и поддержания стабильного эффекта.

В настоящее время в клинике активно используются 4 препарата этой группы (в России – только 3), каждый из которых имеет в РКИ четкие доказательства того, что он, по крайней мере, не хуже варфарина в предупреждении инсультов, связанных с наличием ФП, но более безопасен и удобен в применении, чем варфарин [9, 10, 11]. Решение вопроса о преимуществах того или иного препарата из группы НОАК затрудняет то, что все РКИ с ними дали очень похожие результаты. Все эти РКИ проведены по одинаковому принципу (non-inferior), имеют почти одинаковые конечные точки, в каждое из них было включено почти одинаковое количество больных. Как отмечалось выше, при отсутствии РКИ по прямому сравнению препаратов НОАК между собой вопрос о первенстве какого-то из них нерешаем с позиций доказательной медицины. Естественно, он не может быть решен и анализом исследований более низкого уровня доказательств (наблюдательных исследований), о чем подробно говорилось в предыдущих публикациях [12, 13].

Тем не менее, нельзя отрицать, что оценка убедительности данных, полученных в каждом конкретном РКИ, безусловно, имеет определенное значение в решении вопроса о степени доказанности действия конкретного препарата. Речь идет о качестве РКИ, которому в последнее время уделяется огромное значение

[14, 15], так как только при грамотно спланированном, проведенном и оцененном РКИ можно рассчитывать на то, что его результаты действительно свидетельствуют о реальной эффективности и безопасности препарата и о его способности влиять на клинически значимые исходы. Об оценке качества РКИ в последнее время появилось немало публикаций [16], эта проблема регулярно обсуждается на международных конгрессах и симпозиумах.

Если в качестве примера взять те же РКИ с НОАК, между которыми очень много общего, то однозначно сказать, какое из них имеет более высокое качество, достаточно затруднительно. Практически единственным принципиальным отличием между этими РКИ является использованный в них метод ослепления, который в исследовании RE-LY не использовался при сравнении дабигатрана с варфарином (эта часть исследования выполнялась открытым методом) [9]. В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE ривароксабан и апиксабан сравнивали с варфарином с помощью двойного слепого метода – самого высокого стандарта ослепления, применяемого в РКИ [10, 11].

При использовании открытого метода и больной, и врач осведомлены о том, какой именно препарат назначен больному. Отмечают, что в таком случае и врачи, и больные склонны недооценивать побочные эффекты новых препаратов и переоценивать их клиническую эффективность [15]. Отмечено также, что врачи нередко менее активно назначают сопутствующую терапию больным, получающим исследуемый (как, правило, новый) препарат, невольно переоценивая его эффективность.

Доказательная медицина располагает целым рядом примеров, когда исследования, выполненные с помощью двойного слепого метода в самом совершенном его виде (с использованием так называемой «sham»-процедуры, т.е. имитации инвазивного вмешательства) давали результат, отличный от того, который был получен в РКИ, выполнявшихся открытым методом. Одним из недавних примеров является исследование ORBITA [17], использовавшее «sham»-контроль, заключавшийся в том, что больным со стабильной ИБС, рандомизированным в группы медикаментозного лечения и ангиопластики со стентированием, проводили одни и те же инвазивные вмешательства, однако в первой группе ангиопластика со стентированием не проводилась, а во второй группе выполнялась ангиопластика и устанавливался стент. О том, в какую группу попал больной, знал лишь хирург, проводивший процедуру. Результатом исследования явилось то, что не было выявлено никаких различий между группами во влиянии на переносимость физической нагрузки и выраженность ишемии при ней, хотя ранее, в РКИ, проводившихся с помощью открытого метода [18], де-

монстрировалось четкое преимущество ангиопластики со стентированием по влиянию на те же самые показатели.

Если качество РКИ примерно одинаково, то каким принципами руководствоваться при выборе препарата

Обсуждая вопрос о внедрении данных РКИ в реальную клиническую практику, ни в коем случае нельзя забывать один из основных принципов доказательной медицины: результаты, полученные в конкретном РКИ, применимы только к таким же больным, которые в них участвовали [14]. К сожалению, мы нередко встречаемся с нарушением этого принципа, когда, например, результаты, полученные в РКИ, в которое включались специальные категории больных, впоследствии распространяются на значительно более широкие категории. Поскольку современные инструкции по применению лекарственных препаратов, как правило (но, к сожалению, далеко не всегда), довольно жестко формулируют показания к назначению в соответствии с доказанностью действия препарата на категориях больных, описанная выше практика приводит к отходу от данных доказательной медицины и к так называемому “off-label” (вне инструкции) назначению лекарств.

В этой связи рассмотрим вопрос о том, одинаковые ли больные включались в три упомянутые выше исследования с НОАК – RE-LY (с дабигатраном), ROCKET-AF (с ривароксабаном) и ARISTOTLE (с апиксабаном). Этот вопрос рассматривался в целом ряде публикаций, в частности, в статье J. Samm и соавт. [13], которые четко показали, что в исследование ROCKET-AF включались значительно более тяжелые больные, чем в исследования RE-LY и ARISTOTLE. Это касалось коморбидности больных, частоте ранее перенесенного мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки. В исследовании ROCKET-AF она составила более 55%, а в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE ранее перенесенный мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака встречались приблизительно у 1/5 части больных. Все это нашло отражение в значительно более высоких показателях шкалы CHADS₂ (оценивает риск возникновения мозгового инсульта при ФП) у больных в исследовании ROCKET-AF (в среднем, 3,5), чем в исследовании ARISTOTLE (2,1) и исследовании RE-LY (2,1) [13]. Приведенные выше факты еще раз свидетельствуют о невозможности прямого сравнения эффективности НОАК по данным упомянутых РКИ, поскольку в них включались больные с различной тяжестью течения болезни.

Ранее мы попытались оценить, в какое из этих РКИ включались больные, наиболее типичные для нашей страны. С этой целью мы проанализировали средне-

статистический «портрет» российского больного с ФП, воспользовавшись данными регистра РЕКВАЗА, и «портреты» больных, включенных в исследования ROCKET-AF, ARISTOTLE и RE-LY [19]. Оказалось, что основные характеристики больных, включенных в исследование ROCKET-AF, в наибольшей степени соответствовали характеристикам российских больных с ФП, обращающихся в поликлиники.

Можно ли с помощью наблюдательных исследований решить проблему первенства

В литературе, посвященной данной проблеме и подробно рассмотренной в наших предыдущих публикациях, высказывается однозначное суждение: уровень доказательства в РКИ на порядок выше, чем уровень доказательства наблюдательных исследований [12, 15]. Поэтому данные, полученные в наблюдательных исследованиях, не могут опровергнуть данные РКИ, хотя нередко претендуют на это [22]. Сказанное выше вовсе не умаляет значимости наблюдательных исследований, им просто определяется несколько иная роль [13]: они призваны оценить, как действует препарат в так называемой реальной клинической практике (real-world practice), т.е. – у более широкого круга больных. Под этим имеют в виду больных с более высокой коморбидностью, которых нередко не включают в РКИ. Оценивая действие препарата в реальной клинической практике, обычно используют термин «эффективность» (effectiveness), в отличие от термина «эффект» (efficacy), который используется для оценки препарата в РКИ. Примером исследования такого типа может быть исследование XANTUS, в котором оценивается эффективность ривароксабана в разных странах мира у широкого круга больных [21]. Отметим, что такого рода исследования никогда не претендуют на сравнительную оценку близких по действию препаратов между собой.

Помогут ли мета-анализы

Очевидно, что грамотно спланированные мета-анализы ряда РКИ могут дать более полную информацию о препарате и выявить его эффект там, где отдельные РКИ такого эффекта не выявляли. Однако такое возможно в тех случаях, когда с каким-либо препаратом не проводилось крупных РКИ, но проведено много небольших РКИ, каждое из которых было недостаточно мощным для выявления эффекта. Типичным примером такой ситуации является доказательство профилактического действия аспирина у больных, перенесших инфаркт миокарда. Крупных РКИ, посвященных этому вопросу, не проводилось, однако анализ 287 относительно небольших РКИ позволил доказать, что аспирин действительно способен

предупреждать нефатальные инфаркты, нефатальные инсульты и сердечно-сосудистую смерть у больных, перенесших инфаркт миокарда [23]. Однако в этом мета-анализе была доказана роль одного препарата, и не ставилась задача сравнить его действие с другими.

Совершенно иной представляется целесообразность проведения мета-анализов РКИ для выявления первенства какого-либо препарата внутри представителей класса, например, тех же НОАК. Небольших РКИ по прямому сравнению разных препаратов этой группы между собой с изучением их влияния на исходы заболевания также не проводилось, поэтому объединение результатов всех РКИ с каждым отдельно взятым препаратом из группы НОАК, и последующее сравнение этих суммарных данных между собой будет некорректным по тем же причинам, что и сравнение крупных РКИ с разными препаратами из группы НОАК.

Что касается мета-анализов нерандомизированных наблюдательных исследований (в том числе, регистров и баз данных) с целью выявления наиболее эффективного препарата из группы НОАК, широко практикующихся в последнее время, то их ценность крайне невелика из-за невозможности исключить влияние смешивающих факторов, о чем неоднократно упоминалось ранее [12, 13].

Принципы недоказательной медицины, лежащие в основе выбора препарата

Если вопрос о выборе наиболее эффективного препарата внутри класса невозможно решить с привлечением данных доказательной медицины, главным в принятии решения о выборе становятся другие факторы, характеризующие основные свойства лекарственного препарата (особенности фармакокинетики и связанная с ней частота назначения, ограничения к применению препарата и пр.). Эти данные, как правило, получают сначала в доклинических, а также в постмаркетинговых исследованиях, в том числе, наблюдательных. Все эти данные обычно отражены в официальной инструкции по применению препарата. Согласно пункту 4 статьи 37 Федерального Закона от 21.11.2011 №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» именно инструкция по медицинскому применению является основой для назначения лекарственных препаратов.

Если рассмотреть в качестве примера упомянутые выше препараты из группы НОАК, то показания к ним при применении в качестве препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП практически не различаются. А вот в ограничениях к применению определенные различия имеются, они касаются функции почек. Все препараты из группы НОАК нельзя назначать при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина < 15 мл/мин),

при тяжелой степени нарушения (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) с некоторой степенью осторожности возможно применение ривароксабана и апиксабана (но не дабигатрана).

Весьма существенна при назначении какого-либо препарата кратность приема в сут. Различается и частота назначения НОАК при профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Лишь ривароксабан можно назначать однократно, апиксабан и дабигатран назначаются 2 раза в день (р/д). По поводу того, насколько влияет частота назначения препарата на приверженность к лечению, высказываются различные суждения. Однако объективные данные однозначно свидетельствуют о том, что однократный прием препарата имеет явные преимущества. Так J.G. Andrade и др. было показано, что у пациентов с ФП при применении НОАК, назначающихся 2 р/д (апиксабан и дабигатран), больной пропускает прием 2–5 доз препарата в мес, а при применении НОАК, назначающихся 1 р/д (ривароксабан и эдоксабан) – 1–0 доз в мес [20]. Еще более яркие различия были выявлены при оценке приемственности лечения (показатель, отражающий процент больных, прекративших прием препарата в течение последнего мес). При назначении апиксабана и дабигатрана это показатель составлял 18–27%, а при назначении ривароксабана и эдоксабана – всего 8%. Становится понятным, почему в целом ряде современных клинических рекомендаций по лечению больных с ФП выбор антикоагулянта рекомендуют делать с учетом мнения больного.

Заключение

Проблема выбора наиболее эффективного препарата внутри одного и того же класса с позиций доказательной медицины крайне не проста, а иногда и просто не имеет решения. При отсутствии прямых сравнений между такими препаратами в РКИ можно рекомендовать пользоваться косвенными данными: оценивать качество проведенных РКИ и, соответственно, отдавать предпочтение тем препаратам, которые изучались в РКИ наиболее высокого качества. Крайне важным является соблюдение одного из основных принципов доказательной медицины – результаты РКИ применимы только к тем больным, которые участвовали в конкретном РКИ, и не могут быть распространены на другие категории больных.

При невозможности выбрать препарат с использованием указанных выше принципов рекомендуется делать выбор, исходя из данных, отраженных в инструкции к препарату, удобству приема (частота назначения) и учета официально зарегистрированных противопоказаний и ограничений к назначению.

Disclosures. The publication of the article is supported by the Bayer Company, but it did not affect the author's own opinion.

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.
PP-XAR-RU-0083-1

References / Литература

- Collins R., MacMahon M. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet*. 2001;357:373-80. doi:10.1016/S0140-6736(00)03651-5.
- Rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Russian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6) suppl 4:1-56 (In Russ.) [Рациональная фармакотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2009;8(6) Приложение 4:1-56].
- Soares I., Carneiro A.V. Drug class effects: definitions and practical applications. *Rev Port Cardiol*. 2002;21:783-95.
- Furberg C.D., Pitt B. Are All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Interchangeable? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1456-60. doi:10.1016/S0735-1097(01)01161-5.
- Soares S.J., Stone G.W. The Primary Outcome Fails - What Next? *N Engl J Med*. 2016;375:861-70. doi:10.1056/NEJMa1510064.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., et al. Efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. RSCC Guidelines, 2011. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(5) suppl:1-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(5) приложение:1-72]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-5.
- O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J., et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-45. doi:10.1001/jama.294.19.2437.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(5):567-73. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(5):567-73]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
- Camm J., Fox K., Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace*. 2018;20(1):1-11. doi:10.1093/eurpace/eur086.
- Harris M., Taylor G., Jackson D. Clinical Evidence Made Easy: The Basics of Evidence-Based Medicine. Banbury, UK: Scion Publishing Limited; 2014.
- Bakhai A., Patel S., Wang D. Blinding. In: Wang D., Bakhai A., eds. Clinical trials. A practical guide to design, analysis, and reporting. London, UK: Remedica; 2006: 75-87.
- Wang D., Bakhai A., eds. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London, UK: Remedica; 2006.
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Acharjee S., Teo K.K., Jacobs A.K., et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: A pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J*. 2016;173:108-17. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.020.
- 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;14:48-52 (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;14:48-52]. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
- Andrade J.G., Krah A.D., Skanes A.C., et al. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32(6):747-53. doi:10.1016/j.cjca.2015.09.023.
- Camm A.J., Amarencu P., Hess S., et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.
- Larsen T.B., Skjoth F., Nielsen P.B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
- Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.

About the Author:

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

Сведения об авторе:

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

Применение двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве

Андрей Сергеевич Терещенко^{1*}, Евгений Владимирович Меркулов¹,
Анатолий Николаевич Самко¹, Сергей Александрович Абугов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

² Российский научный центр хирургии им. академика Б.В.Петровского
Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2

В настоящее время сердечно-сосудистым болезням отводится ведущая роль в структуре заболеваемости населения. Предполагается, что к 2020 г. в развивающихся странах сердечно-сосудистые болезни займут лидирующие позиции в структуре смертности. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца. Одним из проявлений ишемической болезни сердца является острый коронарный синдром. Помимо использования эндоваскулярного лечения ключевую роль в лечении и профилактике острого коронарного синдрома играет двойная антиагрегантная терапия, представляющая собой комбинацию ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Одним из первых препаратов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов является клопидогрел, но использование клопидогрела на сегодняшний день не всегда способствует снижению риска развития тромботических осложнений, особый интерес представляют представители «новых» ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. К таким ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов относятся тикагрелор и прасугрел. В статье подробно рассмотрен вопрос эффективности и безопасности использования прасугрела. Результаты проведенных исследований позволяют выделить этот препарат как эффективный ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Учитывая выраженный антиагрегантный эффект, препарат не следует назначать пациентам с инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Также не стоит назначать данный препарат в полной дозе пациентам старше 75 лет и пациентам с весом до 60 кг. Данные исследований показали, что при соблюдении рекомендаций прасугрел демонстрирует хорошие результаты по снижению частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством. Отдельно можно выделить влияние прасугрела на развитие тромбоза стента: так у пациентов, перенесших стентирование, использование прасугрела статистически значимо снижало частоту подтвержденного тромбоза стента, что также может влиять на развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная дезагрегантная терапия, чрескожные коронарные вмешательства, прасугрел.

Для цитирования: Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Абугов С.А. Применение двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):277-281. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-277-281

The Use of Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention

Andrei S. Tereshchenko^{1*}, Evgeny V. Merkulov¹, Anatoly N. Samko¹, Sergey A. Abugov²

¹ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552 Russia

² B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. Abrikosovskiy per. 2, Moscow, 119991 Russia

Currently, cardiovascular diseases play a leading role in the structure of morbidity. It is expected that by 2020 in developing countries cardiovascular diseases will take the leading position in the structure of mortality. Among the diseases of the cardiovascular system the leading position is occupied by coronary heart disease. One of the manifestations of coronary heart disease is acute coronary syndrome. In addition to endovascular treatment, dual antiplatelet therapy plays a key role in the treatment and prevention of acute coronary syndrome. Double antiplatelet therapy is a combination of acetylsalicylic acid and platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. One of the first drugs from the group of P2Y₁₂ receptor inhibitors is clopidogrel. It has been proven that the use of clopidogrel to date not always reduces the risk of development of thrombotic complications, of particular interest are the representatives of the "new" platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. Such platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors include ticagrelor and prasugrel. The article considers in detail the issue of efficiency and safety of prasugrel use. The results of the studies allow to distinguish this drug as an effective inhibitor of P2Y₁₂ platelet receptors in patients with acute coronary syndrome who have undergone percutaneous coronary intervention. Considering the pronounced antiplatelet effect of the drug, it should not be prescribed to patients with stroke and a history of transient ischemic attack. Prasugrel also should not be prescribed in a full dose to patients over 75 years old and patients weighing up to 60 kg. These studies showed that when the recommendations are followed, prasugrel demonstrates good results in reducing the frequency of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Separately, we can distinguish the effect of prasugrel on the development of stent thrombosis. So, in patients that underwent stenting, the use of prasugrel significantly reduced the frequency of confirmed stent thrombosis, which can also affect the development of undesirable cardiovascular events.

Keywords: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, percutaneous coronary interventions, prasugrel.

For citation: Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N., Abugov S.A. The use of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):277-281. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-277-281

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): andrew034@yandex.ru

Received / Поступила: 18.03.2019

Accepted / Принята в печать: 22.03.2019

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистым болезням отводится ведущая роль в структуре заболеваемости населения. Предполагается, что к 2020 г. в развивающихся странах они займут лидирующие позиции в структуре смертности [1, 2].

Среди заболеваний сердечно-сосудистых системы лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Одним из проявлений ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), который объединяет инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию [3].

По данным проводимой ВОЗ программой «Регистр острого инфаркта миокарда», которая анализирует данные острого инфаркта миокарда, с 1984 по 2016 гг. в Томске было зарегистрировано 30362 пациента с этим диагнозом [4]. Это свидетельствует о высокой частоте этого заболевания.

Инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия представляют собой разные клинические проявления, являясь, как правило, следствием тромбоза коронарных артерий различной степени выраженности. Как правило, интракоронарному тромбозу предшествует надрыв атеросклеротической бляшки или эрозия эндотелия коронарных артерий (КА) [5].

Патофизиологическую основу ОКС без подъема сегмента ST составляет повреждение атеросклеротической бляшки, сопровождающееся тромбообразованием с частичным закрытием просвета коронарной артерии. Отсутствие подъема сегмента ST на ЭКГ характеризует наличие нетрансмурального, как правило, субэндокардиального повреждения миокарда [6, 7].

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST возникает вследствие полной тромботической окклюзии коронарной артерии. Основной причиной тромбоза коронарных артерий при инфаркте миокарда является наличие в сосуде нестабильной атеросклеротической бляшки [8]. Так называемая нестабильная бляшка имеет тонкую покрывку, когда атеросклеротическая бляшка повреждается, на ее поверхности начинается активная адгезия тромбоцитов [9]. Подавление тромбообразования и восстановление коронарного кровотока – два ключевых момента в лечении инфаркта миокарда [10].

В норме эндотелий сосудов выделяет ряд химических веществ-медиаторов, таких как оксид азота и простациклин. Оксид азота влияет на расширение сосудов, в то время как простациклин связывается с рецепторами тромбоцитов, предотвращая их агрегацию. При повреждении эндотелия концентрация этих веществ снижается, что приводит к сужению коронарных артерий и активации тромбоцитов. Затем под воздействием фактора фон Виллебранда начинается адгезия тромбоцитов в месте повреждения стенки сосуда [3]. Этот процесс сопровождается образованием коллагена в месте повреждения и приводит к выработке тромбо-

цитами ряда веществ, которые продолжают активировать каскад коагуляции [11].

Дальнейшее развитие тромба идет по пути активации каскада коагуляции. Взаимодействие ряда факторов свертывания крови приводит к превращению протромбина в тромбин, который активирует процесс образования фибриногена в фибрин. В итоге активированные IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов связываются с фибрином, образуя тромб [3].

Развитие интракоронарного тромбоза ассоциируется не только с единовременным, но и с длительно сохраняющимся активным протромботическим состоянием. Это обуславливает наличие постоянно повышенной, и даже нарастающей частоты сердечно-сосудистых событий после развития ОКС [7]. Кроме того, повреждение сосудистого эндотелия при выполнении эндоваскулярного лечения является дополнительным стимулом к активному протромботическому состоянию.

Таким образом, ингибирование процессов активации тромбоцитов является ключевым в лечении пациентов с ОКС и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), а также во вторичной профилактике атеротромбоза (не только коронарной, но и другой локализации) [6].

Применение двойной антиагрегантной терапии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда показано для дальнейшей профилактики ИБС и ее осложнений [12, 13].

Применение двойной антиагрегантной терапии

К антиагрегантной терапии относятся ацетилсалициловая кислота (АСК) и антагонисты P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) [13].

Применение одновременно двух антиагрегантов в составе двойной антиагрегантной терапии обусловлено тем, что активация тромбоцитов и их последующая агрегация осуществляются вследствие воздействия различных медиаторов, среди которых наиболее важное значение имеют тромбоксан A₂ и АДФ [6].

Механизм действия АСК основан на необратимом ингибировании фермента циклооксигеназы-1 [14]. Этот фермент участвует в превращении арахидоновой кислоты в простагландин H₂ внутри активированного тромбоцита. Простагландин H₂ далее превращается в тромбоксан A₂, который активирует адгезию тромбоцитов и участвует в образовании тромбоцитарной пробки [2].

Прасугрел, клопидогрел и тикагрелор оказывают влияние на P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов. Аденозин дифосфат, выделяющийся тромбоцитами во время тромбообразования, связывается с рецепторами P2Y₁₂, что приводит к активации IIb/IIIa рецепторов тромбо-

цитов, которые связываются с фибрином, образуя тромб.

Ингибиторы P2Y₁₂ можно разделить по способности связывания с рецепторами тромбоцитов [12]. Выделяют препараты тиенопиридинового ряда – это клопидогрел и прасугрел, и препараты триазолопиридинового ряда – тикагрелор [12].

Прасугрел и клопидогрел связываются с активным центром рецептора P2Y₁₂ необратимо. Метаболизм клопидогрела проходит двумя путями: первый путь приводит к максимальному выведению неактивных метаболитов клопидогрела в кишечнике, второй путь заключается в активации действующего вещества через взаимодействие с цитохромом P450 в печени [3].

Лимитирующей особенностью применения клопидогрела является тот факт, что от 5% до 40% больных резистентны к его применению. В настоящее время установлено, что частые мутации в изоферментах цитохрома CYP2C19, CYP2C9 и др. могут приводить к значительному снижению концентрации активного метаболита клопидогрела и снижению его эффективности и ухудшению прогноза пациентов, перенесших ОКС [15,16].

Прасугрел быстрее активируется и метаболизируется при взаимодействии лишь с двумя изоферментами цитохрома P450. Таким образом, наличие мутаций в различных формах цитохрома не оказывает значимого влияния на активность и концентрацию прасугрела [17].

Особенностью препаратов триазолопиридинового ряда (тикагрелор) является обратимая блокада P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов за счет связывания с его активным центром и изменения структуры рецептора [18]. Эффект от тикагрелора носит дозозависимый характер, это значит, что снижение концентрации тикагрелора в крови приводит к обратной активации рецепторов P2Y₁₂ [18].

Доказательная база использования прасугрела

Один из актуальнейших вопросов в современной кардиологии – это эффективность и безопасность назначения прасугрела.

На сегодняшний день клиническое использование прасугрела ограничено больными с ОКС, подвергнутых ЧКВ. Эффективность и безопасность препарата у этой категории пациентов изучались в многоцентровом рандомизированном исследовании TRITON-TIMI 38 [19,20].

В исследование были включены пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST; n=13608) и без подъема сегмента ST (ИМбпST; n=10074), у которых проводилось ЧКВ [21].

Стоит отметить, что TRITON-TIMI 38 было спланировано как исследование у пациентов с ОКС и ЧКВ,

поэтому перед рандомизацией наличие информации о коронарной анатомии было обязательным [22].

Основными критериями исключения являлись повышенный риск кровотечений, анемия, тромбоцитопения, любое применение тиенопиридинов в течение 5 дней до рандомизации, кардиогенный шок, недавняя фибринолитическая терапия в течение менее чем 24 ч, геморрагический инсульт в анамнезе или любой инсульт, перенесенный в предыдущие 3 мес.

Нагрузочная доза исследуемого препарата (60 мг прасугрела или 300 мг клопидогрела) назначалась в интервале от рандомизации и в течение 1 ч после завершения ЧКВ. Прасугрел назначался пациентам, ранее не принимавшим ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов. После ЧКВ пациенты получали поддерживающие дозы препаратов: прасугрел 10 мг/д или клопидогрел 75 мг/д в течение 6-15 мес. Все пациенты также получали АСК в дозе 75-162 мг/д. Первичная конечная точка была комбинированной, и включала в себя частоту сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта.

Частота достижения первичной конечной точки была статистически значимо ниже у пациентов, принимающих прасугрел как в общей популяции пациентов (относительный риск [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,73-0,90; p<0,001), так и в отдельных подгруппах пациентов с нестабильной стенокардией или ИМбпST (ОР 0,82; 95%ДИ 0,73-0,93; p<0,002) и у пациентов с ИМпST (ОР 0,79; 95%ДИ 0,65-0,97; p=0,02). Первичная конечная точка была достигнута у 781 (12,1%) пациента, принимавших клопидогрел, и у 643 (9,9%) пациентов, принимавших прасугрел [22]. Этот факт демонстрирует более высокую эффективность прасугрела по сравнению с клопидогрелом, стоит отдельно выделить факт быстроты достижения эффекта приема прасугрела. В этом исследовании уже на 3-й день наблюдения частота развития первичной конечной точки отмечалась у 5,6% пациентов в группе клопидогрела и у 4,7% пациентов в группе прасугрела (ОР 0,82; 95%ДИ 0,71-0,96; p=0,01).

Вторичная конечная точка учитывала частоту проведения экстренной повторной реваскуляризации целевого сосуда и развития тромбоза стента.

Частота определенного или вероятного тромбоза стента у пациентов, принимавших прасугрел, оказалась статистически значимо ниже, чем в группе принимавших клопидогрел (68 [1,13%] и 142 [2,35%] пациента, соответственно; ОР 0,48, 95%ДИ 0,36-0,64; p<0,001). Причем, при использовании голометаллических стентов снижение ОР было более выраженным (ОР 0,52; 95%ДИ 0,35-0,77; p<0,001) по сравнению с использованием стентов с лекарственным покрытием (ОР 0,43; 95%ДИ 0,28-0,66; p<0,001).

Значимые преимущества прасугрела по сравнению с клопидогрелом продемонстрированы в подгруппах пациентов с ИМпСТ и наличием сахарного диабета (СД). У этих пациентов было выявлено снижение риска ишемических событий, а также снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [19].

У пациентов без СД, принимающих прасугрел, было отмечено статистически значимое снижение частоты первичной конечной точки на 14% (9,2% и 10,6% в группе клопидогрела) и на 30% – у пациентов с СД (12,2% против 17,0%, соответственно).

Положительный эффект прасугрела отмечался, прежде всего, за счет снижения частоты инфаркта миокарда. В частности, терапия прасугрелом сопровождалась снижением риска развития инфаркта миокарда на 18% у пациентов без СД и на 40% – у пациентов с СД [19].

Помимо того, отмечалось статистически значимое снижение частоты тромбоза стента: на 55% у пациентов без СД и на 48% – у пациентов с СД [19].

Риск тромбоза стента в группе прасугрела был статистически незначимо снижен на 34% у больных СД без инсулинотерапии и на 69% статистически значимо у пациентов, получавших инсулин [21,23].

Также в исследовании TRITON-TIMI 38 оценивался риск кровотечений. В общей популяции пациентов, принимающих прасугрел и клопидогрел, отмечалось увеличение частоты различного типа кровотечений. Среди пациентов, получавших прасугрел, 146 (2,4%) имели, по крайней мере, одно большое кровотечение TIMI, не связанное с аортокоронарным шунтированием (первичная конечная точка безопасности), по сравнению со 111 пациентами (1,8%), получавшими клопидогрел (ОР 1,32; 95%ДИ 1,03-1,68; $p=0,03$) [24]. У пациентов, получавших прасугрел, также выявлена большая частота угрожающих жизни кровотечений (1,4% в сравнении с 0,9%; ОР 1,52; 95%ДИ 1,08-2,13; $p=0,01$), в том числе, фатальных по классификации TIMI (0,4% в сравнении с 0,1%; ОР 4,19; 95%ДИ 1,58-11,11; $p=0,002$), так и нефатальных угрожающих жизни кровотечений (1,1% в сравнении с 0,9% в группе клопидогрела; ОР 1,25; 95%ДИ 0,87-1,81; $p=0,23$) [24].

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора было продемонстрировано в мета-анализе R. Sakurai с соавт. [21], где были проанализированы 12 рандомизированных исследований с суммарным количеством пациентов 2068 человек. Максимальная продолжительность наблюдения в этих исследованиях составила 6 мес. Частота смерти, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза стентов и кровотечений не различались у пациентов, принимающих прасугрел и тикагрелор. Интересной находкой была частота развития кровотечений? Так, у пациентов, принимающих прасугрел, частота кровотечений (по классификации TIMI) была статистически значимо ниже по сравнению

с пациентами, принимающими тикагрелор (ОР 0,49; 95%ДИ 0,24-0,97; $p=0,042$), в то время как частота кровотечений по классификации BARC была сопоставимой (ОР 0,83; 95%ДИ 0,45-1,52; $p=0,539$ [21].

Также интересные данные по сравнению эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора были получены в крупных регистрах, проведенными С. Larmore с соавт. и I. Olier с соавт. [25,26].

Регистр, проведенный С. Larmore с соавт., включил более 16 тысяч пациентов с ОКС и первичным ЧКВ. Результаты сравнения продемонстрировали более низкую частоту достижения конечной точки у пациентов, принимающих прасугрел. В качестве первичной конечной точки оценивались серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть от любых причин или сердечно-сосудистое событие: транзиторная ишемическая атака, инсульт, повторная госпитализация по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, повторная реваскуляризация или тромбоз стента), или крупные кровотечения. Первичная конечная точка была достигнута у 5,6% в группе прасугрела и 9,3% – в группе тикагрелора ($p<0,001$) [25]. 30-дневная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была также ниже у пациентов в группе прасугрела (ОР 0,80; 95%ДИ 0,64-0,98).

Другим регистром, заслуживающим внимания, стал опубликованный в 2018 г. регистр Olier с соавт. Учитывались данные 89067 пациентов с ОКС, которым с 2007 по 2015 гг. было проведено первичное ЧКВ [26].

В представленном регистре оценивалась годовая и тридцатидневная летальность у пациентов, принимающих три наиболее распространенных ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (prasugrel, clopidogrel и ticagrelor). За первый мес наблюдения наиболее безопасным, с точки зрения наступления смерти, был prasugrel (ОР 0,87; 95%ДИ 0,78-0,97; $p=0,014$). Однако нередко месячный результат является недостаточным для суждения об отдаленных результатах. Оказалось, что за год наблюдения частота смерти была также статистически значимо ниже в группе пациентов, принимающих prasugrel (ОР 0,89; 95%ДИ 0,82-0,97; $p=0,011$), а частота смерти между группами clopidogrel и ticagrelor за 30 дней (ОР 1,07; 95%ДИ 0,95-1,21; $p=0,237$) и за год наблюдения (ОР 1,058; 95%ДИ 0,96-1,16; $p=0,247$) не различались [26].

Закключение

Назначение мощных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов позволяет более эффективно снизить риск повторных сердечно-сосудистых событий, но, с другой стороны, сопровождается повышением риска геморрагических событий. Принимая решение о выборе антиагрегантного препарата, врачу следует взвесить пользу и риск активного подавления агрегационной

способности тромбоцитов у каждого конкретного пациента. Прасугрел – новый для России ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, который продемонстрировал свои преимущества над клопидогрелом в предотвращении повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергнутых ЧКВ.

References / Литература

1. Bubnova S.S., Usacheva E.V., Zamašina O.V. Changes in the incidence of myocardial infarction in the regions of the Russian Federation for the 11-year period (2002-2012). *Sotsialnye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2014; 6(40): 1-14. (In Russ.) [Бубнова С.С., Усачева Е.В., Замашина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.). *Социальные Аспекты Здоровья Населения*. 2014; 6(40): 1-14.]
2. Denisov I.N., Lesnjak O.M. General medical practice: national leadership. Volume I. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.) [Денисов И.Н., Лесняк О.М. Общая врачебная практика: национальное руководство. Том I. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2013].
3. Aronov D. M., Lupanov V.P. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis. 2011; 1: 48-56. [Аронов Д. М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2011; 1: 48-56].
4. Okrugin S.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A. WHO program "Register of acute myocardial infarction": epidemiological monitoring of acute coronary accidents. 2018; 7(1): 76-83. [Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2018; 7(1): 76-83].
5. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2013; 127:362-425. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
6. Andreev D.A. The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(6): 679-87. (In Russ.) [Андреев Д.А. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечнососудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014; 10(6): 679-87]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-679-687.
7. Hansson E.C., Jideus L., Aberg B. et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016; 37(2): 189-97. doi:10.1093/eurheartj/ehv381.
8. Angiolillo D.J., Fabiana D.R., Bhatt R. et al. International expert consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017; 136(20): 1955-75. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.117.031164.
9. Aradi D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015; 36(27): 1762-71. doi:10.1093/eurheartj/ehv104.
10. Rodionov A.V., Ajmetdinova D.H., Sulimov V.A. Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10(5): 87-91. (In Russ.) [Родионов А.В., Айметдинова Д.Х., Сулимов В.А. Двойная антитромбоцитарная терапия больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011; 10(5): 87-91].
11. Farag M., Gorog D.A. Platelet Function Testing: A Role for Personalised Therapy in Coronary Disease. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(9): 1315-27. doi:10.2147/DDDT.S68391.
12. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. ESC Scientific Document Group, 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.

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 his own opinion of the authors.

13. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., et al. ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American college of Cardiology. American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:1082-115. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.513.
14. Gosling R., Yazdani M., Parviz Y., et al. Comparison of P2Y₁₂ inhibitors for mortality and stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes: Single center study of 10 793 consecutive 'real-world' patients. *Platelets*. 2017; 28(8): 767-73. doi:10.1080/09537104.2017.1280601.
15. Alexopoulos D., Galati A., Xanthopoulos I., et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 17(60): 193-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.050.
16. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P., et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014; 35:2083-93. doi:10.1093/eurheartj/ehu160.
17. Shahmatova O.O., Komarov A.L. Prasugrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: current state of the problem. *Aterotromboz*. 2018; 1: 52-66. (In Russ.) [Шахматова О.О., Комаров А.Л. Прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 52-66].
18. Angiolillo D.J., Jakubowski J.A., Ferreiro J.L., et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y₁₂ receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1005-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1170.
19. Abaci A. The use of prasugrel in STEMI and NSTEMI: TRITON-TIMI 38 study and subgroup analyses. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015; 43 Suppl 2: 1-6.
20. Husted S., Boersma E. Case study: Ticagrelor in PLATO and Prasugrel in TRITON-TIMI 38 and TRIL-OGY-ACS trials in patients with acute coronary syndromes. *Am J Ther*. 2016; 23: 1876-89. doi:10.1097/MJT.0000000000000237.
21. Sakurai R., Burazor I., Bonneau H.N., et al. Head-to-head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Cardiol*. 2017; 5: 457-64. doi:10.1186/s40360-017-0189-7.
22. Michelson A.D., Frelinger A., Braunwald E., et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1753-63. doi:10.1093/eurheartj/ehp159.
23. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(23): 2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
24. Stephen D. Wiviott, M.D., Braunwald E., et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
25. Sakurai R., Burazor I., Bonneau H.N., et al. "Real-World" Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 88(4): 535-44. doi:10.1002/ccd.26279.
26. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R., et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018; 104(20): 1683-90. doi:10.1136/heartjnl-2017-312366.

About the Authors:

Andrei S. Tereshchenko – MD, PhD, Researcher, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Evgeny V. Merkulov – MD, PhD, Senior Researcher, Head of the 1st Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Anatoly N. Samko – MD, PhD, Professor, Scientific Adviser of the 1st Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey A. Abugov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of X-ray Surgery and Arrhythmology, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Сведения об авторах:

Терещенко Андрей Сергеевич – к.м.н., н.с., отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Меркулов Евгений Владимирович – д.м.н., с.н.с. зав. первым отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н. профессор, руководитель первого отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Абугов Сергей Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии, РНЦХ им. Б.В. Петровского

Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом

Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики

Президиум Совета экспертов: Арутюнов Г.П. (Москва), Бойцов С.А. (Москва), Воевода М.И. (Новосибирск), Гуревич В.С. (Санкт-Петербург), Драпкина О.М. (Москва), Кухарчук В.В. (Москва), Мартынов А.И. (Москва), Сергиенко И.В.* (Москва), Шестакова М.В. (Москва)

Комитет Совета экспертов: Алиева А.С. (Санкт-Петербург), Ахмеджанов Н.М. (Москва), Бубнова М.Г. (Москва), Галявич А.С. (Казань), Гордеев И.Г. (Москва), Езов М.В. (Москва), Карпов Ю.А. (Москва), Константинов В.О. (Санкт-Петербург), Недогода С.В. (Волгоград), Нифонтов Е.М. (Санкт-Петербург), Орлова Я.А. (Москва), Панов А.В. (Санкт-Петербург), Сайганов С.А. (Санкт-Петербург), Скибицкий В.В. (Краснодар), Тарловская Е.И. (Нижний Новгород), Уразгильдеева С.А. (Санкт-Петербург), Халимов Ю.Ш. (Санкт-Петербург)

В заключении Совета экспертов приводится тактика ведения пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ). Демонстрируется, что ГТГ является распространенным состоянием у пациентов с избыточным весом и важным компонентом остаточного риска. ГТГ создает дополнительные условия для прогрессирования атеросклероза, поэтому уровень триглицеридов рекомендуется измерять у пациентов с высоким, очень высоким и экстремально высоким уровнем сердечно-сосудистого риска. Показанием к назначению препаратов, снижающих концентрацию триглицеридов, является их уровень более 2,3 ммоль/л. Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и ГТГ. Для коррекции ГТГ применяется фенофибрат, а в случае его непереносимости или при недостижении целевого уровня триглицеридов – омега-3 этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2-4 г/сут. У пациентов с ГТГ при уровне триглицеридов >5,6 ммоль/л препаратом выбора является фенофибрат.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, фенофибрат, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечно-сосудистые заболевания, остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Алиева А.С., Ахмеджанов Н.М., Бубнова М.Г., Галявич А.С., Гордеев И.Г., Езов М.В., Карпов Ю.А., Константинов В.О., Недогода С.В., Нифонтов Е.М., Орлова Я.А., Панов А.В., Сайганов С.А., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Уразгильдеева С.А., Халимов Ю.Ш. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):282-288. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288

Correction of Hypertriglyceridemia as the Way to Reduce Residual Risk in Diseases Caused by Atherosclerosis

Conclusion of the Advisory Board of the Russian Society of Cardiology, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Eurasian Association of Therapists, the Russian National Atherosclerosis Society, the Russian Association of Endocrinologists, and the National League of Cardiology Genetics

Presidium of the Advisory Board: Arutyunov G.P. (Moscow), Boytsov S.A. (Moscow), Voyevoda M.I. (Novosibirsk), Gurevich V.S. (St. Petersburg), Drapkina O.M. (Moscow), Kukharchuk V.V. (Moscow), Martynov A.I. (Moscow), Sergiyenko I.V.* (Moscow), Shestakova M.V. (Moscow)

Committee of the Advisory Board: Aliyeva A.S. (St. Petersburg), Akhmedzhanov N.M. (Moscow), Bubnova M.G. (Moscow), Galyavich A.S. (Kazan), Gordyev I.G. (Moscow), Ezhov M.V. (Moscow), Karpov Yu.A. (Moscow), Konstantinov V.O. (St. Petersburg), Nedogoda S.V. (Volgograd), Nifontov E.M. (St. Petersburg), Orlova Ya.A. (Moscow), Panov A.V. (St. Petersburg), Sayganov S.A. (St. Petersburg), Skibitskiy V.V. (Krasnodar), Tarlovskaya E.I. (Nizhny Novgorod), Urazgildeyeva S.A. (St. Petersburg), Khalimov Yu.Sh. (St. Petersburg)

Tactics for the management of patients with hypertriglyceridemia (HTG) is provided in the conclusion of the Advisory Board. It is demonstrated that HTG is quite prevalent in patients with excessive body weight and is an important component of residual risk. HTG creates additional conditions for the progression of atherosclerosis, and thus it is recommended to test triglyceride in patients with high, very high and extremely high cardiovascular risk. The indication for the pharmacological treatment to reduce the triglycerides concentration is their level more than 2.3 mmol/l. Statins are drugs of choice aimed to decrease the cardiovascular risk in patients with hypercholesterolemia and HTG. Fenofibrate is used to correct HTG; in case of its intolerance or if the triglyceride target level is not reached, ethyl esters of omega-3 polyunsaturated fatty acid can be used in the dosage of 2-4 g daily. In patients with triglyceride level higher than 5.6 mmol/l, fenofibrate is the main option of treatment.

Keywords: hypertriglyceridemia, fenofibrate, omega-3 polyunsaturated fatty acid, cardiovascular diseases, residual risk of cardiovascular complications.

For citation: Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Voyevoda M.I., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Sergiyenko I.V., Shestakova M.V., Aliyeva A.S., Akhmedzhanov N.M., Bubnova M.G., Galyavich A.S., Gordyev I.G., Ezhov M.V., Karpov Y.A., Konstantinov V.O., Nedogoda S.V., Nifontov E.M., Orlova Y.A., Panov A.V., Sayganov S.A., Skibitskiy V.V., Tarlovskaya E.I., Urazgildeyeva S.A., Khalimov Y.S. Correction of Hypertriglyceridemia as the Way to Reduce Residual Risk in Diseases Caused by Atherosclerosis. Conclusion of the Advisory Board of the Russian

15 февраля 2019 г. в г. Санкт-Петербург было проведено экспертное совещание на тему «Место фибратов и препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в терапии атерогенной смешанной дислипидемии», целью которого явилось обсуждение и выработка совместной экспертной позиции по проблемам дислипидемии, резидуального риска и подходам к терапии.

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти во всех развитых странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По подсчетам ВОЗ к 2030 г. от ССЗ ежегодно будут умирать около 23,6 млн человек [1]. Ежегодная общая частота случаев смерти населения по разным данным составляет 1,2-2,4%, при этом частота случаев смерти от ССЗ – 0,6-1,4%, частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – от 0,6% (по данным исследования RITA-2) до 2,7% (по данным COURAGE) [2-8]. При этом у больных очень высокого риска ежегодная частота случаев смерти увеличивается до 3,8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий частота находится на уровне 0,63% (данные регистра REACH) [9].

По данным исследования SWEDHEART с 1995 по 2009 гг. после внедрения новых лечебных методик, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), двойная антиагрегантная терапия, назначение препаратов из группы статинов и ингибиторов АПФ, произошло существенное снижение ежегодной смертности при ИМ – с 25% до 15%. Однако в течение последних 6-8 лет уровень смертности вышел на плато и остается неизменным [10], в связи с чем актуален поиск дополнительных возможностей по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования атеросклероза.

Остаточный риск и его связь с триглицеридами

В последнее время становится очевидно, что даже при достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов сохраняется остаточный риск ССО. Немаловажными причинами остаточного риска являются высокий уровень триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в плазме крови.

Так, по данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study) уровень ТГ > 1,7 ммоль/л

означает статистически значимо более высокий риск развития ССО [11]. Например, даже при достижении целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, риск ССО у пациентов с ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л на 64% выше, чем у пациентов с ХС ЛВП ≥ 1,4 ммоль/л [12].

Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже достигнутыми целевыми уровнями ХС ЛНП (< 2,1 ммоль/л) [13]. Показано, что у пациентов с ТГ > 2,3 ммоль/л и одновременно ХС ЛВП менее 0,8 ммоль/л риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС ЛВП [13, 14].

Научные сообщества по-разному определяют понятие гипертриглицеридемии (ГТГ) и выраженной ГТГ. Несмотря на наличие эпидемиологических данных о росте сердечно-сосудистого риска при повышении уровня ТГ > 1,7 ммоль/л, тем не менее, существующие клинические исследования лекарственной терапии подтверждают ее эффективность при применении у пациентов с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л.

Поэтому по данным NCEPATRIII нормальное значение ТГ определяется уровнем менее 1,7 ммоль/л, промежуточно-высокий уровень ТГ – от 1,7 до 2,3 ммоль/л, ГТГ – от 2,3 до 5,6 ммоль/л включительно, выраженная ГТГ – более 5,6 ммоль/л [15]. Российские и Европейские рекомендации 2016 г. рекомендуют начинать медикаментозную терапию при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л у пациентов высокого риска [16, 17]. В связи с этим мы считаем целесообразным инициировать медикаментозное лечение пациентов при уровне > 2,3 ммоль/л с целевым уровнем достижения ТГ < 1,7 ммоль/л. Уровень ТГ в диапазоне 1,7-2,3 ммоль/л требует немедикаментозной коррекции.

Среди первичных причин повышения ТГ следует упомянуть наследственные механизмы [гиперпродукция липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени]. При этом ведущим клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [18].

Современный практикующий врач должен иметь представление о том, что вторичная ГТГ **встречается значительно чаще первичной**, и может быть обусловлена, в первую очередь, инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: сахарным диабетом (СД) 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. В данном случае характерным проявлением дислипидемии наравне с высоким уровнем ХС ЛНП является высокий уровень ТГ и ЛОНП, а также

низкий уровень ХС ЛВП. Такое состояние принято называть **смешанной или комбинированной дислипидемией** [14]. Смешанная дислипидемия является чрезвычайно распространенным состоянием, и ее значимость обычно недооценена практикующими врачами. По данным исследования NHANES такая ситуация отмечается у 62% кардиологических больных [19]. Среди 22063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП наблюдался у 38,8% и 26%, соответственно [20]. Другими причинами для повышения уровня ТГ могут быть хронические заболевания почек, гипотиреоз, избыточное употребление алкоголя, системная красная волчанка, применение препаратов для лечения ВИЧ и кортикостероидов [21].

Преобладающим механизмом, лежащим в основе атеросклеротического процесса при ГТГ, является перепроизводство в печени частиц ЛОНП. Отмечено, что при атерогенной смешанной дислипидемии происходит перенос ТГ из ЛОНП в ЛНП, и, одновременно с этим, перенос эфиров ХС из ЛНП в ЛОНП. Это явление приводит к появлению **дополнительного пути атерогенеза**: ЛОНП, потерявшие часть ТГ в обмен на ХС, становятся более мелкими, что значительно повышает их атерогенность (способность проникать в стенку сосуда) [22].

Кроме того, у пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией повышено содержание малых плотных липопротеинов низкой плотности (мЛНП), которые еще легче проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров, более подвержены перекисному окислению, чаще задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия, за счет увеличения синтеза тромбосана повышают активность тромбоцитов, не связываются с рецепторами печени, следовательно – медленнее выводятся из кровотока, приводя к ускорению атерогенеза [22,23].

В связи с этим у пациентов с ожирением и СД 2 типа значительно большую информацию для оценки сердечно-сосудистого риска несет не-ЛВП холестерин, рассчитываемый по формуле: не-ЛВП=ОХС-ЛВП, где ОХС – общий холестерин [24]. По данным некоторых исследований показатель не-ЛВП ХС имеет более высокий уровень прогностической значимости по сравнению с ЛНП у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [25]. Международные рекомендации предлагают рассматривать не-ЛВП ХС в качестве вторичной цели после достижения целевого уровня ХС ЛНП [15, 26].

Несмотря на наличие большого количества эпидемиологических данных о вкладе высокого уровня ТГ в атеросклеротический процесс, достаточно долгое время не существовало убедительных доказательств того, что при уменьшении ТГ происходит снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Точку в вопросе о роли ТГ в атерогенезе поставили исследования ACCORD-LIPID (субанализ данных пациентов с повышенным уровнем ТГ) и исследование REDUCE-IT, результаты которых будут рассмотрены ниже [27, 28].

Подходы к терапии ГТГ и атерогенной смешанной дислипидемии

ЛНП являются наиболее атерогенными частицами плазмы, вследствие чего лечение пациента с дислипидемией должно начинаться с препаратов, направленных на снижение именно этого показателя – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Препаратами второго ряда, предназначенными для достижения целевых значений ЛНП, являются ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) и ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб).

При выявлении повышенного уровня ТГ > 5,6 ммоль/л рекомендовано начать терапию фенофибратом. При уровне ТГ 2,3-5,6 ммоль/л к терапии статинами следует подключить линию препаратов, направленных на снижение ТГ: фибраты (производные фиброевой кислоты) и этиловые эфиры омега-3 ПНЖК.

Механизм действия фибратов заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor- α , PPAR α). Данные рецепторы расположены в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами [17, 29].

Фенофибрат увеличивает синтез АпоА1, АпоА2, активность липопротеинлипаз, снижает синтез АпоСIII, АпоВ100 и концентрацию мЛНП. Соответственно, это ведет к увеличению уровня ХС ЛВП на 10-30%, ускорению превращения хиломикронов в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, мЛНП – на 50%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться в среднем до 50% [30-32].

В табл. 1 приводятся механизмы действия и сравнительная эффективность фенофибрата, статинов и эзетимиба по влиянию на липидный профиль [15, 30, 33-35].

Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена – на 21%, С-реактивного белка – на 34% [30-32].

Важными являются клинические исследования, доказывающие влияние терапии фенофибратом на суррогатные и твердые конечные точки. Одно из первых исследований этой категории – исследование DAIS, по результатам которого было доказано положительное влияние терапии микронизированным фенофибратом в дозе 200 мг/сут на размер атеросклеротической бляшки [36]. Результаты исследований ACCORD и FIELD оказались еще более значимыми [27,37].

Первым крупнейшим исследованием у больных с СД 2 типа было исследование FIELD [37, 38]. Целью этого ран-

доминированного клинического исследования было оценить влияние приема фенофибратов на смертность от ССЗ у больных СД 2 типа ($n=9795$). Критериями включения были: наличие в анамнезе СД 2 типа, возраст 50-75 лет, уровень ОХС от 3,0 до 6,5 ммоль/л, соотношение уровней ОХС/ХС ЛВП ≥ 4 или уровень ТГ от 1,0 до 5,0 ммоль/л. Первичная конечная точка – ИМ или смерть от ССО. Пациенты были рандомизированы в группы терапии фенофибратом 200 мг или плацебо, длительность наблюдения составила в среднем 5 лет. В группе фенофибратов по сравнению с плацебо количество случаев ИМ и сердечно-сосудистой смерти было снижено на 11%, хотя различие было статистически незначимо ($p=0,16$). Однако в группе фенофибратов частота развития нефатального ИМ статистически значимо снизилась на 24% ($p=0,01$), количество случаев реваскуляризации – на 21% ($p=0,035$), также были значимо меньше случаи ССО ($p=0,003$). При этом частота случаев общей смертности, некоронарной смертности и инсультов значимо не менялась. Следует отметить, что исследуемым пациентам разрешалось применять статины, и к концу исследования наблюдалась диспропорция в количестве пациентов, которые их получили (17% в группе плацебо и 8% в группе фенофибратов; $p<0,0001$). По мнению авторов, данный факт мог «размыть» результат в основной группе исследования [37,38].

В последующее исследование ACCORD Lipid были включены 5518 больных с СД 2 типа. В отличие от предыдущего исследования, в этой программе все пациенты принимали симvastатин в дозе 20-40 мг/сут, и были рандомизированы в группу терапии фенофибратом 160 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 лет. Первичная конечная точка – первое ССО (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Вторичная конечная точка – разница в исходах на фоне различных схем терапии, общая смертность, микрососудистые осложнения, качество жизни, соотношение «эффективность-стоимость». Первичной конечной точки достигли: 2,4% пациентов/год в группе плацебо и 2,2% пациентов/год – в группе фенофибратов [относительный риск (ОР) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–1,08; $p=0,32$]. Сердечно-сосудистая смертность составила 0,72% в год в группе фенофибратов и 0,83% в год – в

группе плацебо ($p=0,26$). Общая смертность 1,47% в год в группе фенофибратов и 1,61% в год – в группе плацебо ($p=0,33$) [27]. Основным результатом исследования был тот факт, что терапия фенофибратом привела снижению макрососудистых событий (риска ССЗ) в группе пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией (ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и ХС ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л) на 31%. При этом комбинированная терапия фенофибратом с симvastатином хорошо переносилась. Следовательно, в исследовании ACCORD, сердечно-сосудистый риск оставался повышенным, несмотря на терапию статинами, и был связан с ГТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП. Результаты ACCORD Lipid поддержали современные рекомендации по лечению липидных нарушений: дополнительно назначать препараты из группы фибратов пациенту, принимающему монотерапию статинами, при уровне ТГ $> 2,3$ ммоль/л.

В рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена Европейского общества кардиологов, Европейского общества по изучению атеросклероза (European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) 2016 г. и Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) 2017 г. приводятся следующие немедикаментозные методы снижения ТГ: снизить избыточную массу тела (индекс массы тела 20-25 кг/м², окружность талии < 94 см [мужчины] и < 80 см [женщины]), уменьшить потребление алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличить регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), снизить потребление углеводов, соли (до 5 г/день), увеличить потребление омега-3 ПНЖК, снизить потребление моно- и дисахаридов, трансжиров ($< 1\%$ от общего потребления) и насыщенных жиров ($< 10\%$ от общего потребления), заменить насыщенные жиры моно- и полиненасыщенными [16,17]. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией представлена ниже (рис. 1).

На основании выработанной совместной позиции Совет экспертов предлагает уточнить медикаментозные методы снижения уровня ТГ, представленные в рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена ESC/EAS 2016 г. и НОА 2017 г., а именно: возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут при отсутствии

Table 1. Comparison of the efficacy of fenofibrate, statins and ezetimibe [adapted from 15, 30,31,33-35]

Таблица 1. Сравнение эффективности фенофибратов, статинов и эзетимиба [адаптировано из 15, 30,31,33-35]

Механизм действия	Фенофибрат	Статины	Эзетимиб
	Активирует работу клеточных PPAR α рецепторов, которые нормализуют метаболизм липидов	Ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе холестерина	Селективно ингибирует абсорбцию холестерина и некоторых растительных стероидов в кишечнике
Снижение концентрации ХС ЛНП [15]	5-20%	18-55%	15-30%
Снижение уровня триглицеридов [15]	20-50%	7-30%	не изменяет
Увеличение уровня ЛВП [15]	10-20%	5-15%	3-5%
Увеличение размеров частиц ЛНП [30,35]	50%	нет	нет

эффекта немедикаментозной терапии при уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л, а также при непереносимости фенофибрат или при недостижении целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л; целесообразность добавления фенофибрат к терапии статинами у пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска; определить фенофибрат как препарат первой линии при уровне ТГ ≥ 5,6 ммоль/л (табл. 2).

Препаратами 2-й линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 (Омакор). Недавно завершилось исследование REDUCE-IT с участием 8 тыс. пациентов, доказавшее влияние омега-3 ПНЖК на твердые конечные точки [31]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 типа плюс более одного фактора риска, уровень ТГ ≥ 2,3 ммоль/л и < 5,6 ммоль/л, достигнутый целевой уровень ЛНП > 1,03 ммоль/л и ≤ 2,6 ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% (p < 0,001) в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (эфиры полиненасыщенных кислот 4 г/сут) в сравнении с плацебо.

Таким образом, схему лечения ГТГ можно представить следующим образом (рис. 2):

Комбинированная терапия смешанной дислипидемии статинами и фенофибратом давно вошла в клиническую практику и рекомендована международными и российскими ассоциациями кардиологов [16, 17]. В клинических иссле-

дованиях эффективность фенофибрат оценивалась в комбинации с симвастатином [27], розувастатином [40,41], аторвастатином [40] и правастатином [42,43]. Использование комбинации фенофибрат и статинов позволило в 5 раз чаще достигать целевого уровня ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и ТГ по сравнению с монотерапией статинами в средних дозах [44].

Ввиду целесообразности использования комбинированной терапии особого внимания заслуживают данные по безопасности совместного применения статинов и фенофибрат. Фенофибрат является единственным препаратом данной группы, который можно комбинировать со статинами. Фенофибрат, в отличие от статинов, метаболизируется под действием уридинглюкуронилтрансферазы (UGT) без участия цитохромов, и пути их метаболизма не пересекаются [29]. Соответственно, совместное использование фенофибрат с различными статинами не приводит к повышению их плазменной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» (C_{max} и AUC) [29]. Известно, что комбинированная терапия не приводит к риску возникновения миозита или рабдомиолиза в сравнении с монотерапией статинами [27,29]. В исследовании ACCORD-Lipid использование комбинации симвастатина и фенофибрат в течение 4,7 лет не проводило к увеличению риска миозита или рабдомиолиза по сравнению с симвастатином [27]. По данным службы фармаконадзора FDA частота развития рабдомиолиза при применении комбинации статин-фибрат составляет 0,58 на 1 миллион пациентов [29]. В клинических исследованиях у 3-4% пациентов возможно повышение уровня печеночных ферментов выше трех норм [29].

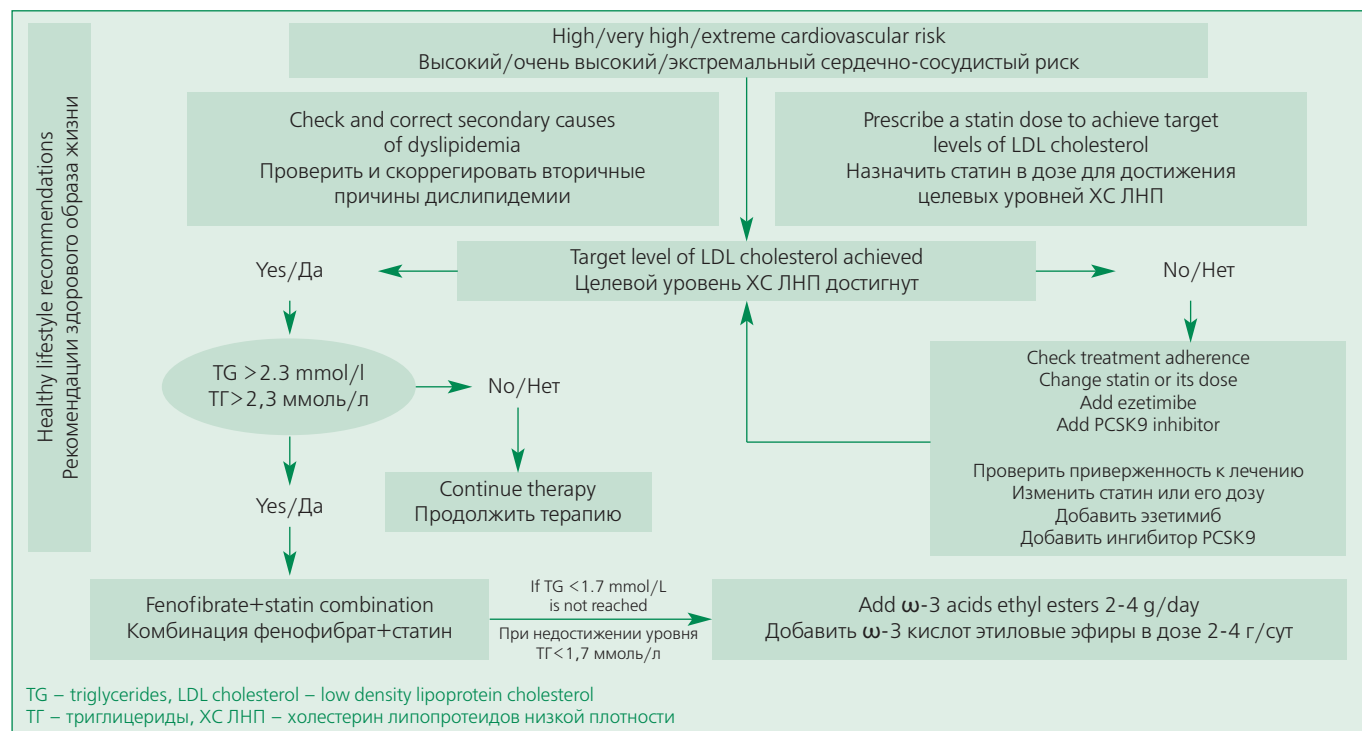


Figure 1. Management strategy for patients with mixed dyslipidemia

Рисунок 1. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией

Table 2. Recommendations of the Advisory Board on Hypertriglyceridemia Pharmacotherapy
Таблица 2. Рекомендации Совета экспертов по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию. При отсутствии эффекта рассмотреть возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут
Лекарственную терапию начинать у пациентов с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л
Статины являются препаратами первой линии терапии для снижения риска ССЗ у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией
У пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, к терапии следует добавить фенофибрат
При уровне ТГ ≥5,6 ммоль/л первоочередной задачей является предупреждение развития панкреатита с помощью фенофибрата
В случае непереносимости фенофибрата или при недостижении целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут

Следует отметить, что комбинированная терапия фенофибратом и различными статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) используется в течение достаточно длительного периода времени, и соотношение «риск-польза» применения этой комбинации, безусловно, является позитивным для пациентов с гипертриглицеридемией [14, 29].

При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л к лечению следует добавить фенофибрат или омега-3 кислот этиловые эфиры 90. ГТГ наиболее часто встречается у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2 типа, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем. ГТГ существенно дополняет механизмы, влияющие на атерогенез, которые не могут быть в полной мере устранены с помощью статинов и эзетимиба. Совету экспертов представляется целесообразным повышение осведомленности практикующих врачей о роли ГТГ в патогенезе атеросклероза, важности оценки уровня ТГ у пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском в рутинной практике врачей первичного звена (врачи общей практики, кардиологи,

терапевты, эндокринологи), и о возможных вариантах терапии. Последние данные об уровне ТГ в качестве независимого фактора риска ССЗ наряду с ЛНП и ОХС могут способствовать дальнейшему изучению методов коррекции ГТГ. Фенофибрат является основным препаратом в стратегии снижения уровня ТГ в дополнение к терапии статинами у пациентов с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л. Препаратами 2-й линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г.

Заключение. Стратегия ведения пациентов с гипертриглицеридемией

- У пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным риском развития ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнений требуется измерить уровень ТГ натощак;
- Необходимо рассмотреть возможные причины ГТГ и оценить общий сердечно-сосудистый риск;
- Достичь целевых значений уровня ЛНП в соответствии с категорией риска; для снижения ЛНП предназначены статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9;

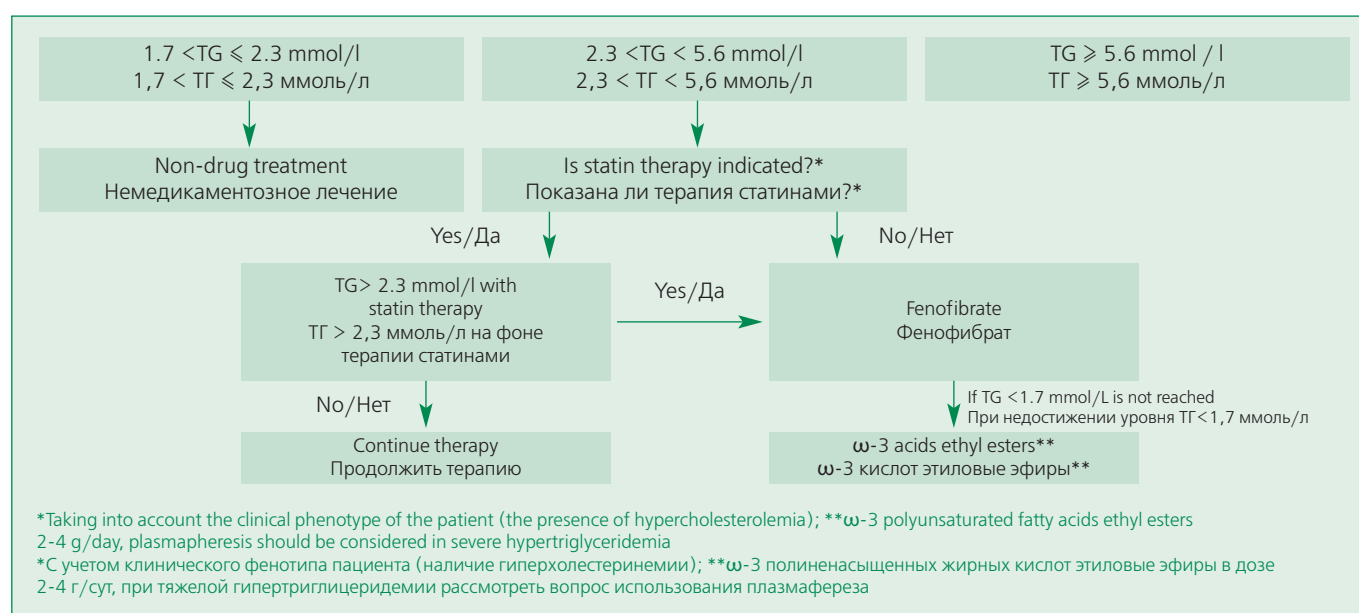


Figure 2. Treatment regimen of hypertriglyceridemia [adapted from 36-39]

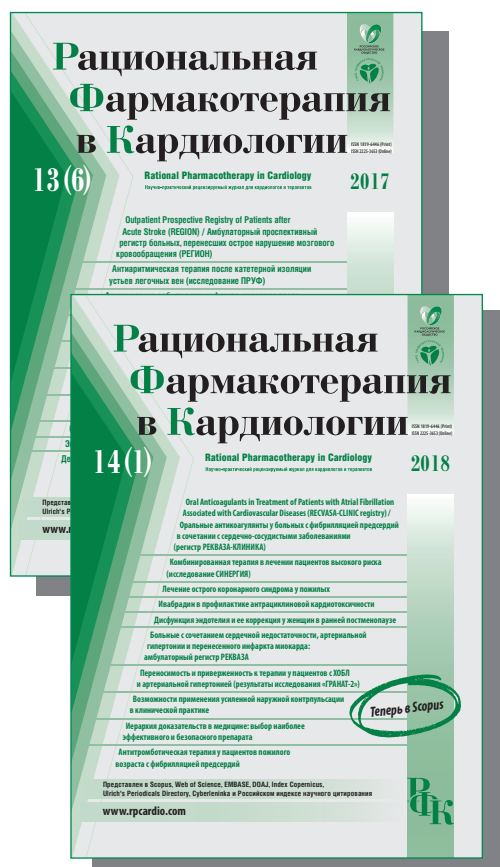
Рисунок 2. Схема терапии гипертриглицеридемии [адаптировано из 36-39]

- Достичь целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л; уменьшение уровня ТГ является важной составляющей снижения сердечно-сосудистого риска;
- При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию;
- При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л необходимо назначить фенофибрат для их коррекции;

- При уровне ТГ ≥ 5,6 ммоль/л – фенофибрат является препаратом выбора для предупреждения развития панкреатита;
- В случае непереносимости фенофибрата или недостижения целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут.

References / Литература

1. WHO newsletter. Cardiovascular diseases [cited by Apr 20, 2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356(15):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
3. Chung S.C., Hlatky M.A., Faxon D., et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). J Am Coll Cardiol. 2011;58(8):810-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.020.
4. Frye R.L., August P., Brooks M.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360(24):2503-15. doi:10.1056/NEJMoa0805796.
5. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C., et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1161-70. doi:10.1016/S0735-1097(03)00951-3.
6. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9437):849-57. doi:10.1016/S0140-6736(04)16980-8.
7. Steg P.G., Greenlaw N., Tardif J.C., et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. Eur Heart J. 2012;33(22):2831-40. doi:10.1093/eurheartj/ehs289.
8. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euroheart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ. 2006;332(7536):262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.AE.
9. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
10. Taylor J. SWEDHEART: Sweden's new online cardiac registry, the first of its kind. Eur Heart J. 2009;30:2165-73.
11. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. Am J Cardiol. 1992;70(19):3H-9H. doi:10.1016/0002-9149(92)91083-G.
12. Barter P., Gotto A. M., LaRosa J. C., et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2007;357:1301-10. doi:10.1056/NEJMoa064278.
13. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N., et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. Am J Cardiol. 2010;106(6):757-63. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
14. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C., et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. Atheroscler Suppl. 2015;19:1-12. doi:10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
15. Grundy S.M., Becker D., Clark L.T., et al. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. September 2002. NIH Publication No. 02-5215.
16. Yezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis, Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22 (In Russ.) [Езов 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].
17. 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.
18. Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinology. 2013;2(8):655-66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
19. Ghandehari H., Kamal-Bahl S., Wong N.D. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. Am Heart J. 2008;156 (1):112-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.005.
20. Gitt A.K., Drexel H., Feely J., et al. DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. Eur J Prev Cardiol. 2012;19(2):221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
21. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ. 2007;176 (8):1113-20. doi:10.1503/cmaj.060963.
22. Aguiar C. Atherogenic dyslipidaemia: the importance of its management in high risk patients. Clin Invest Arterioscl. 2017;29(Supl 2):2-8.
23. Reaven G.M., Chen Y.D.L., Jeppesen J., et al. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest 1993;92:141.
24. Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L., et al. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet. 2010;375:1634-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
25. Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005;294(3):326-33. doi:10.1001/jama.294.3.326.
26. International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidaemia. J Clin Lipidol. 2014;8(1):29-60.
27. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
28. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
29. Franssen R., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. Diabetes Obes Metab. 2009;11(2):89-94. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.
30. Fruchart J.C., Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. Drugs Today (Barc). 2006;42(1):39-64. doi:10.1358/dot.2006.42.1.963528.
31. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2007;67(1):121-53. doi:10.2165/00003495-2007067010-00013.
32. Feher M.D., Caslake M., Foxton J., et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15:395. doi:10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<395::AID-DMRR65>3.0.CO;2-N.
33. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
34. 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;372:2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
35. Mark L., Dani G., Fazekas O., et al. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes. Curr Med Res Opin. 2007;23(7):1541-8. doi:10.1185/030079907X199817.
36. DAIS investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet. 2001;357:905-10. doi:10.1016/S0140-6736(00)04209-4.
37. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9500):1849-61. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
38. Wierzbicki A.S. FIELD of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. Int J Clin Pract. 2006;60(4):442-9. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00882.x.
39. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation. 2006;113:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
40. Ballantyne C.M., Jones P.H., Kelly M.T., et al. Long-term efficacy of adding fenofibric acid to moderate-dose statin therapy in patients with persistent elevated triglycerides. Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25:59-67. doi:10.1007/s10557-011-6280-1.
41. Roth E.M., McKenney J.M., Kelly M.T., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(3):175-86. doi:10.2165/11533430-000000000-00000.
42. Farnier M., Ducobu J., Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. Am J Cardiol. 2010;106:787-92. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.005.
43. Farnier M., Steinmetz A., Retterstøl K., et al. Fixed-dose combination fenofibrate/ pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. Clin Ther. 2011;33(1):1-12. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.006.
44. Jones P.H., Cusi K., Davidson M.H., et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(2):73-84. doi:10.2165/10061630-000000000-00000.



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на второе 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 второе полугодие 2019 г.
900 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) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2019 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе 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

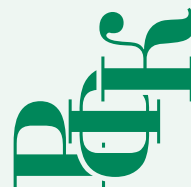
Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

ПРОСТОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ¹



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на 21%
- снижение риска большого кровотечения на 31%
- снижение общей смертности на 11%²

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. Мин. апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное,

кровоотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии для достижения антикоагулянтного назначения, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг; по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции. Дата версии: 20.09.2018.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь



Регистрационный номер ЛП 001941 от 18.12.2012 г.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Для получения полной информации обратитесь к инструкции по медицинскому
применению лекарственного препарата Фортелизин®.

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, info@supergene.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru





Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)



ДАЛЬНЕВА®

амлодипин и периндоприл
таблетки

5 мг/4 мг 10 мг/4 мг
5 мг/8 мг 10 мг/8 мг

КО-ДАЛЬНЕВА®

амлодипин, индапамид, периндоприл
таблетки

5 мг/0,625 мг/2 мг 5 мг/1,25 мг/4 мг
5 мг/2,5 мг/8 мг 10 мг/2,5 мг/8 мг

Сила в синергии!

Дальнева®:

Показания к применению: артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **Способ применения и дозы:** внутрь, по одной таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Дальнева® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией. Максимальная суточная доза: амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 4 мг; 5 мг + 8 мг; 10 мг + 8 мг по 30 и 90 таблеток и 10 мг + 4 мг по 30 таб.

Ко-Дальнева®:

Показания к применению: артериальная гипертензия (при необходимости одновременной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом в дозах, применяемых в монотерапии отдельных компонентов). **Способ применения и дозы:** внутрь, по одной таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Ко-Дальнева® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных активных компонентов препарата. Максимальная суточная доза препарата Ко-Дальнева® составляет 10 мг амлодипина + 2,5 мг индапамида + 8 мг периндоприла. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 1,25 мг + 4 мг; 5 мг + 2,5 мг + 8 мг; 10 мг + 2,5 мг + 8 мг по 30 и 90 таблеток и 5 мг + 0,625 мг + 2 мг по 30 таблеток

1. Собственные данные компании KRKA, д. д. Ново Место, Словения, 2018 г.

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA 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