

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

16(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2020



Биомаркеры стеноза коронарных артерий
у пациентов со стабильной ИБС

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции
предсердий в пожилом возрасте

Распространенность семейной гиперхолестеринемии
в Российской Федерации

Алирокумаб при вторичной профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний

Хроническая сердечная недостаточность
при раннем ревматоидном артрите

Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет
в российской клинической практике

Качество терапии больных со стабильной ИБС
и современные клинические рекомендации

Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов
у пациентов старших возрастных групп

Вариабельность артериального давления и риск
сердечно-сосудистых осложнений

Современные методы измерения артериального давления

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



www.rpcardio.com

РФК



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,#}

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 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, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); 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 гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов 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 норадреналина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) 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, запор¹, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях¹, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию)⁵, нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁶, лихорадка⁴, 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 ран), гематома.

¹ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
² наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 28.08.2019. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ –** инфаркт миокарда; **ОКС –** острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение суточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. ⁴ По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ*,#



Правуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС#

*Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

#В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; $p=0,0261$ [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E. P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P. G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - №. 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Правуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Правуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): 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 переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Правуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП ($> 60\%$), начальная доза препарата Правуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Правуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Правуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. 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 Правуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Правуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. 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. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

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

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

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Реклама

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2020; т.16, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2020; v.16, N 1

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

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ ТПМ» 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 за 2018 г. – 1,147

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 25 февраля 2020 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2020

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2020

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца**
Кошельская О.А., Сулова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., Харитоновна О.А., Винницкая И.В.4
- Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет**
Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В.10
- Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП)**
Зарудский А.А., Гаврилова А.А., Филиниченко Т.С.19
- Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников**
Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепа Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубаева И.А., Черных Т.М., Шутемова Е.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А.24

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний**
Никитин А.Э., Аверин Е.Е., Рожков Д.Е., Созыкин А.В., Проценко Г.А.33
- Снижение эффективности варфарина в результате межлекарственного взаимодействия (клинический случай)**
Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Гасендич Е.С., Харченко А.В., Поваляева И.Б.40
- Боли за грудиной у пациента с известной ишемической болезнью сердца. Всегда ли рецидив стенокардии?**
Драпкина О.М., Зейнапур А.А., Клевина А.С., Васильева О.Б.46

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

- Хроническая сердечная недостаточность у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противоревматической терапии**
Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Удачкина Е.В., Маркелова Е.И., Горбунова Ю.Н., Корсакова Ю.О., Глухова С.Н.51

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглитфлозина в российской клинической практике**
Лукьянов М.М., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Худяков М.Б., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В.59
- Ассоциация объема потребления медицинских услуг и частоты случаев временной нетрудоспособности с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования**
Суворова Е.И., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А.69

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease**
Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Margolis N.Y., Zhuravleva O.A., Haritonova O.A., Vinnitskaya I.V.4
- The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation**
Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V.10
- Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF Study) in Real Clinical Practice**
Zarudsky A.A., Gavrilova A.A., Filinichenko T.S.19
- Cross-sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants**
Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A., Alieva A.S., Bazhan S.S., Barbarash O.L., Bogdanov D.Y., Viktorova I.A., Grinshtein Y.I., Duplyakov D.V., Kalachikova O.N., Kontsevaya A.V., Libis R.A., Medvedeva I.V., Nevzorova V.A., Prishchepa N.N., Rotar O.P., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Chernykh T.M., Shutemova E.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A.24

NOTES FROM PRACTICE

- Alirocumab Administration Experience to Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol Target Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease**
Nikitin A.E., Averin E.E., Rozhkov D.E., Sozykin A.V., Procenko G.A.33
- Decrease in Efficacy of Warfarin as a Result of Drug-Drug Interaction (Case Report)**
Vatutin N.T., Taradin G.G., Ignatenko G.A., Gasendich E.S., Harchenko A.V., Povaljaeva I.B.40
- Thoracalgia in a Patient with Determined Coronary Heart Disease. Is there Always a Relapse of Angina Pectoris?**
Drapkina O.M., Zeynapur A.A., Klevina A.S., Vasileva O.V.46

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

- Chronic Heart Failure in Early Rheumatoid Arthritis Patients Prior to Basic Antirheumatic Therapy**
Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V., Udachkina H.V., Markelova E.I., Gorbunova Y.N., Korsakova Y.O., Gluchova S.N.51

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

- Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice**
Loukianov M.M., Kontsevaya A.V., Myrзаматова A.O., Khudyakov M.B., Okshina E.Y., Kudryashov E.V.59
- Association of the Level Healthcare Resource Consumption and Frequency of Temporary Disability Cases with Cardiovascular Risk Factors Based on Data of Population Study in Russian Federation**
Suvorova E.I., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A.69

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты
Марцевич С.Ю., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Загребельный А.В.75

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп
Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А.82

Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений
Родионов А.В.94

Клиническое значение блокады тромбина с помощью малых (2,5мг) доз ривароксана у больных ишемической болезнью сердца
Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Доценко Ю.В., Курочкин М.С., Ломакин Н.В.99

Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца
Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А.108

Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии
Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Николаева О.А., Акчурин Р.С.118

Многообразие современных методов измерения артериального давления и Рекомендации Европейского общества гипертензии 2018 года
Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В.126

Вариабельность и турбулентность ритма сердца в прогнозе жизнеугрожающей желудочковой аритмии у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда
Закиров Н.У., Кеворков А.Г., Расулов А.Ш., Турсунов Э.Я.133

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов
Переверзев А.П., Шевченко Д.А., Филиппова А.В., Кириченко А.А., Кроткова И.Ф., Остроумова О.Д.139

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Роль препаратов на основе красного дрожжевого риса в немедикаментозной коррекции дислипидемии при низком и среднем кардиоваскулярном риске (заключение экспертов)
Ежов М.В., Катапано А., Эскобар К., Кухарчук В.В., Воевода М.И., Драпкина О.М., Шальнова С.А., Стародубова А.В., Гуревич В.С., Шапошник И.И., Большакова О.О., Ойноткинова О.Ш., Алиева А.С.147

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

Гиперурикемия – как фактор сердечно-сосудистого риска
Небиеридзе Д.В.156

ИНФОРМАЦИЯ

Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2019 году
Бутина Е.К.158

Перечень бесплатных лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не являющихся льготниками159

Подписка на журнал161

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN study): Design and the First Results
Martsevich S.Y., Zharkova E.D., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Zagrebelsky A.V.75

POINT OF VIEW

Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups
Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Sychev D.A.82

High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor
Rodionov A.V.94

Clinical Significance of Thrombin Blockade with Low Doses (2.5 mg) of Rivaroxaban in Ischemic Heart Disease Patients
Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Docenko Y.V., Kurochkin M.S., Lomakin N.V.99

Obesity and Mechanisms of its Negative Impact on the Cardiovascular System
Miklishanskaya S.V., Solomasova L.V., Mazur N.A.108

Atrial Fibrillation: Development Mechanisms, Approaches and Prospects of Therapy
Sapelnikov O.V., Kulikov A.A., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S.118

Multiple Modern Methods of Blood Pressure Measurement and the 2018 European Society of Hypertension Guidelines
Gorbunov V.M., Fedorova E.Y., Platonova E.V.126

Heart Rhythm Variability and Turbulence in the Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Patients after Surgical Myocardial Revascularization
Zakirov N.U., Kevorkov A.G., Rasulov A.S., Tursunov E.Y.133

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Levocarnitine for the Treatment of Polymorbid Patients
Pereverzev A.P., Shevchenko D.A., Filippova A.V., Kirichenko A.A., Krotkova I.F., Ostroumova O.D.139

THERAPY GUIDELINES

The Role of Red Yeast Rice Preparations for Non-Pharmacological Correction of Dyslipidemia in Patients with Low and Medium Cardiovascular Risk (Expert Opinion)
Ezhov M.V., Catapano A., Escobar C., Kukharchuk V.V., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Shalnova S.A., Starodubova A.V., Gurevich V.S., Shaposhnik I.I., Bolshakova O.O., Oynotkinova O.S., Aliyeva A.S.147

SPOTLIGHT INTERVIEW

Hyperuricemia - a New Cardiovascular Risk Factor
Nebieridze D.V.156

INFORMATION

Report of the Editorial Board of the "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal about Work in 2019
Butina E.K.158

Free medications for treating cardiovascular disease in non-beneficiary patients159

Subscription to the journal161

Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Ольга Анатольевна Кошельская^{1*}, Татьяна Евгеньевна Суслова¹,
Ирина Вячеславовна Кологривова¹, Наталья Юрьевна Марголис²,
Ольга Александровна Журавлева¹, Ольга Анатольевна Харитоновна¹,
Ирина Владимировна Винницкая¹

¹ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

² Национальный исследовательский Томский государственный университет
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

Цель. Определить статистически значимые детерминанты наличия анатомического стеноза коронарных артерий (КА) $\geq 70\%$ у пациентов с хронической стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих медикаментозную терапию.

Материал и методы. Исследование включало 68 пациентов (возраст $59,6 \pm 6,4$ лет) со стабильной ИБС, находящихся на терапии, приближающейся к оптимальной. Всем пациентам проводили коронароангиографию. Исследовали основные сывороточные параметры липидного и углеводного обмена, определяли содержание цитокинов, адипокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) методом иммуноферментного анализа. По данным эхокардиографии в В-режиме определяли толщину эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ).

Результаты. Построена модель классификации пациентов, позволяющая по показателям каждого пациента определять вероятность P стеноза

КА $\geq 70\%$ по формуле $P = \frac{1}{1 + e^{-L}}$, где величина $L = 0,89 - 1,09 \times \text{пол} + 0,51 \times \text{ТГ} - 0,28 \times \text{ХС-ЛПВП} + 0,28 \times \text{вЧСРБ}$ (ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности). Если расчетная вероятность P для пациента попадает в интервал (0; 0,228), то его следует отнести в группу риска по стенозу просвета КА $\geq 70\%$, тогда как при расчетном значении вероятности P , попадающем в интервал (0,228; 1), пациент должен быть включен в группу со стенозом менее 70%. Хотя в исследованной выборке тЭЖТ не являлась статистически значимой детерминантой стеноза КА $\geq 70\%$, включение этого показателя в модель в качестве пятой переменной позволило улучшить ее качество: площадь под ROC-кривой для модели без тЭЖТ составила 0,708 ($p = 0,009$), тогда как после включения тЭЖТ площадь под ROC-кривой увеличилась до 0,879 ($p = 0,011$).

Заключение. Статистически значимыми детерминантами стеноза КА $\geq 70\%$ являются: мужской пол, содержание в крови ТГ, ХС-ЛПВП и вЧСРБ. Наличие в полученной модели уровня ТГ подчеркивает важный вклад данной липидной фракции в модуляцию остаточного кардиоваскулярного риска у пациентов, получающих статины, причем даже в случае ее умеренного возрастания.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз; триглицериды; фибраты; холестерин липопротеинов высокой плотности; толщина эпикардальной жировой ткани.

Для цитирования: Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., Харитоновна О.А., Винницкая И.В. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):4-9. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-01

Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Olga A. Koshelskaya^{1*}, Tatiana E. Suslova¹, Irina V. Kologrivova¹, Natalia Y. Margolis², Olga A. Zhuravleva¹, Olga A. Kharitonova¹, Irina V. Vinnitskaya¹

¹ Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

² Tomsk State University

Lenina prospect 36, Tomsk, 634050 Russia

Aim. To reveal the statistically significant determinants of the coronary artery (CA) stenosis $\geq 70\%$ in patients with chronic stable CA disease receiving drug therapy.

Material and methods. The study included 68 patients (aged 59.6 ± 6.4 years) with stable CA disease and optimal cardioactive therapy. Coronary angiography was performed in all patients. Basic serum parameters of carbohydrate and lipid metabolism were evaluated; serum concentration of cytokines, adipokines and high sensitive C-reactive protein (hsCRP) were determined by ELISA. The epicardial adipose tissue (EAT) thickness was measured by B-mode echocardiography.

Results. The patients' classification model was created. It allowed to determine probability P for CA stenosis of 70% or more for each patient using

formula $P = \frac{1}{1 + e^{-L}}$, where $L = 0.89 - 1.09 \times \text{gender} + 0.51 \times \text{triglycerides} - 0.28 \times \text{HDL} + 0.24 \times \text{hsCRP}$ (HDL – high density lipoproteins). If calculated P value falls into interval (0; 0.228) the patient should be classified into the group with the risk of CA stenosis $\geq 70\%$, while if calculated P value falls into interval (0.228; 1), the patient should be classified into group with CA stenosis below 70%. Even though EAT thickness was indistinguishable determinant of CA stenosis $\geq 70\%$ in our study, its inclusion into the model as a fifth variable allowed to increase the model quality: area under ROC-curve (AUC) in the model without EAT thickness constituted 0.708 ($p = 0.009$), and increased up to 0.879 ($p = 0.011$) after EAT thickness inclusion.

Conclusions. Male sex, level of triglycerides, HDL and hsCRP are statistically significant determinants of CA stenosis $\geq 70\%$. The presence of the triglycerides level in the created model underscores an important contribution of this lipid fraction, even when elevated only up to the moderate values, into modulation of the residual cardiovascular risk in patients receiving statins.

Keywords: coronary atherosclerosis, triglycerides, fibrates, high density lipoprotein cholesterol, epicardial adipose tissue thickness.

The full English version of the article is available on the journal website: www.rpcardio.com

For citation: Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Margolis N.Y., Zhuravleva O.A., Kharitonova O.A., Vinnitskaya I.V. Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):4-9. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): koshel@live.ru

Received / Поступила: 26.08.2019

Accepted / Принята в печать: 03.09.2019

С изучением роли новых биомаркеров в процессах атерогенеза связывается возможность дополнить современные представления относительно его молекулярных механизмов и биохимической природы формирования [1]. Если роль холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) как фактора риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) убедительно доказана, то результаты исследований относительно триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) являются весьма противоречивыми [2]. В качестве одного из информативных визуальных маркеров атеросклероза рассматривается эхокардиографически измеренная толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) [3]. Хотя по данным многих авторов эпикардальное ожирение может расцениваться как визуальный суррогатный маркер коронарного атеросклероза [4], до сих пор не установлена диагностическая ценность тЭЖТ в качестве инструмента для стратификации индивидуального риска пациентов с документированной ИБС. В современной литературе отсутствуют исчерпывающие сведения о характере взаимосвязей между тЭЖТ, типами липидных нарушений, активностью хронического субклинического воспаления и наличием значимого стенозирования коронарных артерий (КА).

Цель настоящего исследования: определить статистически значимые детерминанты наличия анатомического стеноза КА $\geq 70\%$ у пациентов с хронической стабильной ИБС, получающих медикаментозную терапию.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом НИИ кардиологии. В настоящее исследование включались пациенты в возрасте 40-70 лет со стабильной ИБС и документированным коронарным атеросклерозом различной выраженности по данным коронароангиографии. Большинство паци-

ентов получали оптимальную медикаментозную терапию. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 53 (78%) из 68 пациентов был выявлен стеноз КА $\geq 70\%$. Критериями исключения являлись отсутствие ангиографических признаков ате-

Table 1. Clinical characteristics of the enrolled patients (n=68)

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=68)

Параметр	
Мужчины, n (%)	38 (55,9)
Возраст, лет	59,5 (55,0; 65,0)
Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%)	29 (42,7)
Длительность ИБС, лет	2 (1; 5)
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, n (%)	22 (32,4)
Длительность сахарного диабета, годы	7 (2; 14)
Длительность артериальной гипертонии, годы	10 (5; 15)
Систолическое АД, мм рт.ст.	121 (112; 126)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71 (66; 76)
Пациенты-курильщики, n (%)	31 (45,6)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5 (27,1; 32,2)
Пациенты с избыточной массой тела, n (%)	31 (45,6)
Пациенты с ожирением, n (%)	31 (45,6)
Окружность талии, см	100,0 (93,0 106,0)
Окружность бедер, см	103,0 (100,0; 108,0)
Индекс висцерального ожирения	2,19 (1,51; 3,89)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,53 (1,92; 3,44)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,88; 1,24)
ТГ, ммоль/л	1,49 (1,13; 2,02)
Терапия статинами, n (%)	55 (81)
HbA _{1c} (пациенты с сахарным диабетом), %	6,94 (6,17; 8,32)
Данные представлены в виде Me (Q _{25%} ; Q _{75%}), если не указано иное	
АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности	

росклероза КА; острые атеросклеротические осложнения в течение последних 6 мес; любое воспалительное заболевание; сахарный диабет с уровнем гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) $>10\%$ или уровнем гликемии в течение суток >11 ммоль/л; хроническая болезнь почек тяжелее 3б стадии; фракция выброса левого желудочка $<40\%$; онкологические, гематологические и иммунные заболевания. Доля курильщиков и пациентов с метаболическими нарушениями, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [5], была высокой.

Всем пациентам проводили селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия) в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Эпикардальную жировую ткань определяли как экхонегативное пространство между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в В-режиме [6]. Измерения проводили в течение 3-х сердечных циклов, за значение показателя тЭЖТ принимали среднее из 3-х последовательных величин.

Проводили антропометрические измерения с оценкой общего ожирения по уровню индекса массы тела (ИМТ) и абдоминального ожирения – по величине окружности талии.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (вчСРБ), (Biomerica, Германия), инсулина (AccuBind, США), интерлейкина-6 (Вектор-БЕСТ, Россия), фактора некроза опухолей- α (Affymetrix, eBioscience, США), резистина, лептина (Mediagnost, Германия), адипонектина (Assaypro, США). Исследовали липидный спектр крови (содержание ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП) с помощью наборов ЗАО «Диакон-ДС» (Россия); содержание аполипопротеина А1, аполипопротеина В изучали с помощью наборов DiaSys (Германия).

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовались медиана и межквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля. Сравнение количественных признаков проводилось по критерию Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи признаков использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для многомерной оценки прогностической значимости признаков, предсказывающих формирование стеноза КА $\geq 70\%$, была построена модель классификации пациентов в группы со стено-

зом КА $<70\%$ и со стенозом КА $\geq 70\%$. Результаты статистического анализа считались значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы изучили потенциальные взаимосвязи между наличием коронарного атеросклероза $\geq 70\%$ в одной или более КА и изученными клиническими характеристиками и биомаркерами. Установлены корреляции стеноза КА $\geq 70\%$ с содержанием ТГ ($r_s=0,31$) и ХС-ЛВП ($r_s=-0,28$) и мужским полом ($r_s=0,24$). Статистически значимые межгрупповые различия (в группе 1 – пациенты со стенозом КА $\geq 70\%$, в группе 2 – пациенты со стенозом КА $<70\%$) были обнаружены для следующих независимых показателей (табл. 2): пол ($p=0,049$), ТГ ($p=0,011$), ХС-ЛВП ($p=0,023$) и вчСРБ ($p=0,050$).

Построение модели множественной линейной регрессии оказалось невозможным из-за отсутствия нормальности остатков при предварительном анализе статистических данных. Была построена модель бинарной классификации пациентов в группы 1 и 2 (модель логистической регрессии) в виде однослойной нейронной сети с сигмоидальной функцией активации. Эта модель по показателям каждого пациента определяет вероятность P стеноза

КА $\geq 70\%$ по формуле $P = \frac{1}{1+e^{-L}}$, где величина

$L = \beta_0 - \beta_1 \times \text{пол} + \beta_2 \times \text{ТГ} - \beta_3 \times \text{ХС-ЛВП} + \beta_4 \times \text{вчСРБ}$. Уровень значимости модели составил $p=0,009$. Оценки параметров модели: $\beta_0=0,89$; $\beta_1=1,09$; $\beta_2=0,51$; $\beta_3=0,28$; $\beta_4=0,24$. Бинарная переменная «пол» задавалась следующим образом: пол=1, если пациент – мужчина, пол=2, если пациент – женщина. Все остальные переменные в модели были количественными.

В ходе ROC-анализа модели построена ROC-кривая (рис. 1А), на основании которой определена пороговая вероятность наличия или отсутствия анатомического стеноза $\geq 70\%$, составившая 0,228. Если расчетная вероятность P для пациента попадает в интервал (0; 0,228), то его следует отнести в группу риска по стенозу просвета КА $\geq 70\%$, тогда как при расчетном значении вероятности P , попадающем в интервал (0,228; 1), пациент должен быть включен в группу со стенозом менее 70%.

Хотя по данным нашего исследования переменная тЭЖТ сама по себе не являлась статистически значимой детерминантой анатомического стеноза КА $\geq 70\%$, включение этого показателя в описанную выше модель классификации, как оказалось, позволило улучшить ее качество. Так, по результатам ROC-анализа площадь под ROC-кривой модели составила 0,708 ($p=0,009$),

Table 2. Comparison of clinical and biochemical characteristics of the patients with and without $\geq 70\%$ coronary stenosis
Таблица 2. Сравнение клинико-биохимических характеристик пациентов с наличием и отсутствием коронарного стеноза $\geq 70\%$

Параметр	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=15)	p
Пол (мужчины/женщины)	35/18	12/23	0,049
Возраст, лет	59 (55; 65)	64 (56; 66)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6 (26,3; 32,3)	29,3 (27,4; 31,6)	>0,05
Пациенты с ожирением, n (%)	25 (47,2%)	7 (46,7%)	>0,05
ОТ/ОБ, см	0,97 (0,92; 1,01)	0,92 (0,90; 1,02)	>0,05
тЭЖТ, мм	5,0 (4,0; 6,1)	4,9 (4,0; 6,3)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,57 (1,17; 2,32)	1,21 (0,86; 1,51)	0,011
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,72 (2,11; 3,67)	2,07 (1,65; 3,08)	>0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,03 (0,86; 1,17)	1,30 (0,89; 1,37)	0,023
вЧСРБ, мг/л	2,52 (1,14; 4,00)	1,47 (0,90; 3,03)	0,050
НОМА-IR, усл.ед.	2,95 (2,21; 5,71)	3,70 (3,10; 6,54)	>0,05
Терапия статинами, n (%)	45 (75,5%)	11 (73,3%)	>0,05

Данные представлены в виде Ме ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), если не указано иное

ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

тогда как в результате включения в полученную модель показателя тЭЖТ в качестве пятой переменной площадь под ROC-кривой увеличилась до 0,879 ($p=0,011$; рис. 1В).

Полученные нами данные показывают, что у пациентов с документированной ИБС на фоне коронарного атеросклероза, получающих медикаментозную терапию, приближающуюся к оптимальной, независи-

мыми детерминантами стеноза КА $\geq 70\%$ являются: мужской пол, содержание в крови ТГ, ХС-ЛПВП и вЧСРБ. В соответствии с полученной моделью наиболее важный вклад в формирование выраженного анатомического стеноза КА вносят мужской пол, повышенный уровень ТГ и сниженное содержание ХС-ЛПВП, соотношение которых, как известно, является суррогатным маркером инсулинорезистентно-

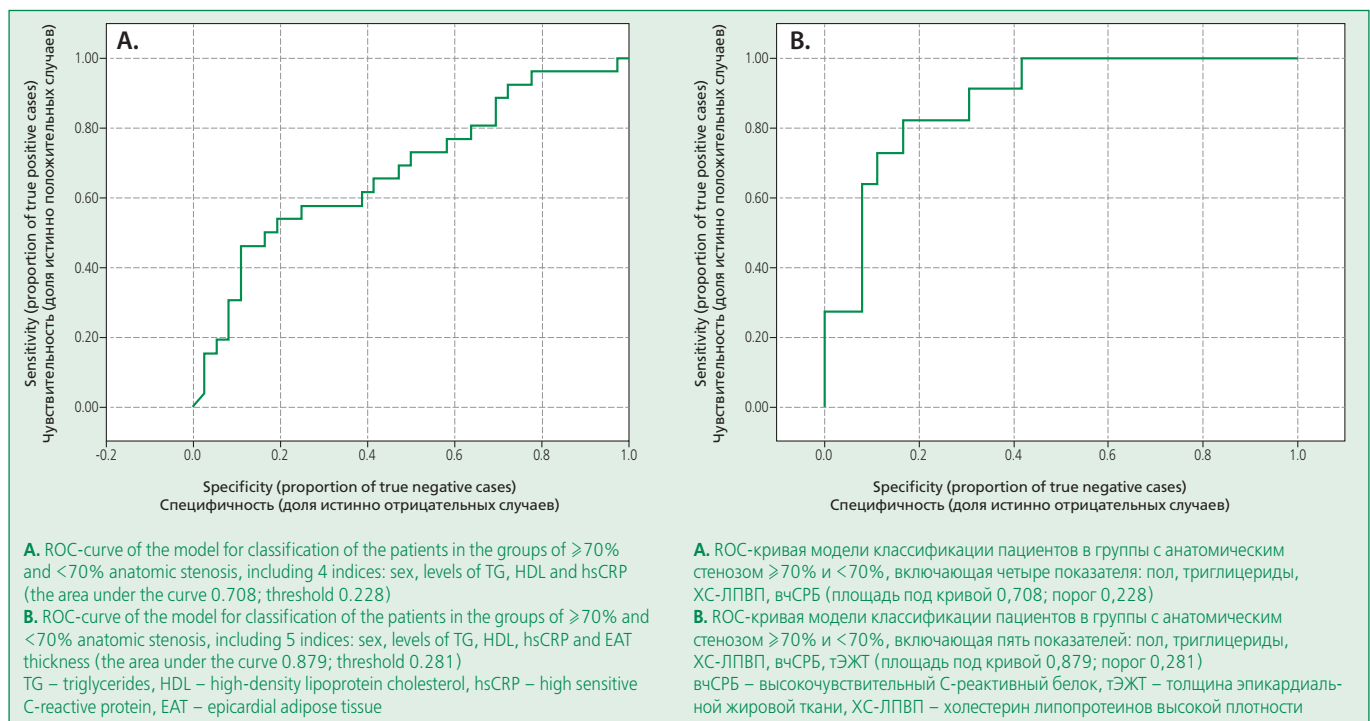


Figure 1. ROC-curves of the models for classification of the patients in the groups of $\geq 70\%$ and $<70\%$ anatomic stenosis
Рисунок 1. ROC-кривые моделей для классификации пациентов в группы с анатомическим стенозом $\geq 70\%$ и $<70\%$

сти. Вместе с тем результаты нашего исследования демонстрируют, что в условиях сниженного уровня ХС-ЛПНП на фоне приема статинов высокий остаточный риск формирования выраженного коронарного стеноза определяется нарушением метаболизма ТГ и ХС-ЛПВП в том случае, если таковому сопутствует умеренное повышение концентрации вЧСРБ. Мы полагаем, что именно такое сочетание факторов способно облегчить проникновение в интиму ТГ-обогащенных остаточных частиц и реализацию их проатерогенных эффектов [7,8]. Крайне важными в этой связи представляются данные полногеномных исследований, показавших, что воздействие на липопротеин-ассоциированную липазу – ключевой фермент, гидролизующий обогащенные ТГ частицы, может обеспечить дополнительное снижение кардиоваскулярного риска у пациентов, уже получающих ЛПНП-снижающую терапию [2]. Доказано, что снижение уровня ТГ крови на 35-50% и возрастание уровня ХС-ЛПВП на 5-20% под влиянием фенофибрата сопровождается уменьшением накопления висцеральной жировой ткани и содержания провоспалительных адипокинов, ограничением процессов воспаления, инсулинорезистентности и оксидативного стресса, что препятствует атерогенезу [8,9]. В клиническом исследовании фенофибрата DAIS по данным количественного анализа результатов ангиографии установлена его способность замедлять прогрессию коронарной атеромы у пациентов с сахарным диабетом типа 2 даже при нормальном уровне ТГ крови, что связывается с реализацией плеiotропных антиатерогенных эффектов препарата [9].

Необходимо отметить, что по данным нашего исследования, в которое включались мужчины и женщины с разной степенью выраженности коронарного атеросклероза и метаболических нарушений, само по себе утолщение ЭЖТ не вносит статистически значимый вклад в формирование выраженного коронарного стеноза, в отличие от данных, полученных в выборке мужчин с ожирением [10], однако включение этого показателя в модель классификации позволяет улучшить ее качество. Эти данные не противоречат существующим представлениям о патологической роли

депо ЭЖТ в процессах атерогенеза [11], но отчетливо показывают, что не столько накопление ЭЖТ, сколько ее дисфункция, сопровождающаяся повышением концентрации в крови вЧСРБ и ТГ, а также уменьшением содержания ХС-ЛПВП может определять выраженность анатомического коронарного стеноза у пациентов с ИБС, находящихся на общепринятой медикаментозной терапии.

Ограничениями нашего исследования является его одномоментный дизайн, небольшая выборка пациентов, не позволяющая установить потенциальные гендерные различия, и отсутствие статинов в схеме лечения на момент обследования у 19% пациентов, что могло оказать определенное влияние на состояние функции ЭЖТ.

Заключение

Статистически значимыми детерминантами анатомического стеноза КА $\geq 70\%$ у пациентов с ИБС, получающих медикаментозную терапию, являются: мужской пол, содержание в крови ТГ, ХС-ЛПВП и вЧСРБ, тогда как количественная оценка депо ЭЖТ в нашей выборке может использоваться лишь как дополнительный маркер выраженности коронарного атеросклероза. Наличие в полученной модели логистической регрессии уровня ТГ крови подчеркивает важный вклад данной липидной фракции в модуляцию кардиоваскулярного риска у пациентов, уже получающих статины. Необходимо проведение проспективных исследований, направленных на оценку антиатерогенного воздействия фибратов, их потенциальных благоприятных эффектов в отношении перераспределения жировой ткани.

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.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках темы фундаментальных исследований №АААА-А15-115123110026-3.

References / Литература

1. Metelskaya V.A., Gavrilova N.E., Yarovaya E.A., Boytsov S.A. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology 2017;146(6):132-8 (In Russ.) [Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности диагностики коронарного атеросклероза. Российский Кардиологический Журнал. 2017;146(6):132-8]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
2. Lotta L.A., Stewart I.D., Sharp S.J., et al. Association of genetically enhanced lipoprotein lipase-mediated lipolysis and low-density lipoprotein cholesterol-lowering alleles with risk of coronary disease and type 2 diabetes. JAMA Cardiology. 2018;3(10):957-66. DOI:10.1001/jamacardio.2018.2866.
3. Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., et al. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology. Atherosclerosis. 2017;263:361-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.017.
4. Ansari A.M., Mohebbati M., Pousadegh F., et al. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. Electronic Physician. 2018;10(9):7249-58. DOI:10.19082/7249.
5. Akhmedzhanov N.M., Dedov I.I., Zvenigorodskaya L.A., et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(5):4-11. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И., и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2010;9(5):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2010-5-4-11.
5. Jacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C., et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obes Res. 2003;11:304-10. DOI:10.1038/oby.2003.45.
6. Meenakshi K., Rajendran M., Srikumar S., Chidambaram S. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease – Assessment by echocardiography. Indian Heart J. 2016;68(3):336-41. DOI:10.1016/j.ihj.2015.08.005.
7. Habib S.S., Masri A.A. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. J Clin Sci Res. 2012;3:126-30. DOI:10.12669/pjms.296.3302.
8. Belfort R., Berria R., Cornell J., et al. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with metabolic syndrome. J Clin Endocrin Metab. 2010;95:829-36. DOI:10.1210/jc.2009-1487.
9. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study 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(9260):905-10.
10. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Clinical importance of epicardial fat thickness defining in obese patients. International Journal of Biomedicine. 2012;2(3):161-8.
11. Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. Obesity and Metabolism. 2017;14(3): 3-10 (In Russ.) [Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. Ожирение и Метаболизм. 2017;14(3):3-10.] DOI:10.14341/OMET201733-10.

About the Authors:

Olga A. Koshelskaya – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Tatiana E. Suslova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Irina V. Kologrivova – MD, PhD, Researcher, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Natalia Y. Margolis – PhD (Technology), Associate Professor, Chair of Probability Theory and Mathematical Statistics, Tomsk State University

Olga A. Zhuravleva – MD, PhD, Researcher, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Olga A. Kharitonova – Research Assistant, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Irina V. Vinnitskaya – MD, Cardiologist, Diagnostic and Consultation Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Сведения об авторах:

Кошельская Ольга Анатольевна – д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Суслова Татьяна Евгеньевна – к.м.н., в.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Кологривова Ирина Вячеславовна – к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Марголис Наталья Юрьевна – к.т.н., доцент, кафедра теории вероятностей и математической статистики, Национальный исследовательский Томский государственный университет

Журавлева Ольга Александровна – к.м.н., н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Харитоновна Ольга Анатольевна – лаборант-исследователь, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Винницкая Ирина Владимировна – врач-кардиолог, консультативно-диагностическое отделение, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет

Алексей Николаевич Туров^{1*}, Сергей Викторович Панфилов²,
Оксана Валерьевна Чиглинцева²

¹ Новосибирский государственный университет, Институт медицины и психологии
Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Цель. Изучить эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет.

Материал и методы. В нерандомизированное наблюдательное исследование по применению новых оральных антикоагулянтов (НОАК) в реальной клинической практике включены 431 пациент с различными формами фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) в возрасте старше 75 лет ($82,7 \pm 3,4$ лет). Кардиохирургическое вмешательство ранее выполнено у 27,6% пациентов. Все пациенты имели более трех факторов риска ишемического инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $4,81 \pm 0,4$ балла) и более одного фактора риска кровоточивости (HAS-BLED $3,01 \pm 0,2$ балла). При продолжительности наблюдения от 12 до 42 ($26,9 \pm 4,9$) мес дабигатран принимали 38,5% ($n=166$), ривароксабан – 41,3% ($n=178$), апиксабан – 20,2% ($n=87$) пациентов.

Результаты. Частота новых случаев инфарктов миокарда составила 0,8% в год, хирургической реваскуляризации – 0,9% в год, случаев смерти от доказанных сердечно-сосудистых причин – 0,8% в год. Частота ишемического инсульта составила 1,1% в год, транзиторных ишемических атак – 0,4% в год, всех тромбоэмболий – 1,77% в год. Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,2% в год, некротических кровоизлияний – 4,4% в год, комбинированная кардиологическая точка (общая частота всех инсультов, крупных кровоизлияний, инфарктов миокарда, смертности от сердечно-сосудистых причин, процедуры реваскуляризации) – 4,2% случаев в год. Не было значимых различий в частоте конечных точек в зависимости от принимаемого препарата НОАК. Нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов чаще наблюдались при двукратном приеме (63,9% для дабигатрана и 59,8% для апиксабана), чем при однократном режиме дозирования (45,5% для ривароксабана). Лидирующими причинами нарушения приверженности приему НОАК у пациентов старше 75 лет являются пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Для НОАК с двукратным приемом (дабигатран и апиксабан) частота приема нарушалась в 27,7% и 28,7%, соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) – в 1,1%.

Заключение. Применение НОАК у пациентов старше 75 лет с ФП является эффективным и безопасным подходом. Не выявлено статистически значимых различий в частоте тромбоэмболических или геморрагических событий при использовании трех НОАК у пациентов с ФП старше 75 лет. Частота случаев некомплаентности была меньше при применении ривароксабана. Лидирующими причинами нарушения приверженности приему НОАК у пациентов старше 75 лет был пропуск очередного планового приема и изменение кратности приема препарата.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, приверженность, пациенты старше 75 лет.

Для цитирования: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):10-18. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-07

The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation

Alex N. Turon^{1*}, Sergey V. Panfilov², Oxana V. Tschiglinzeva²

¹ Novosibirsk State University, Institute of Medicine and Psychology
Pirogova ul. 1, Novosibirsk, 630090 Russia

² National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin
Rechkunovskaya ul. 15, Novosibirsk, 630055 Russia

Aim. To study the efficacy, safety, and adherence to therapy with new oral anticoagulants in patients older than 75 years with atrial fibrillation.

Material and methods. Patients ($n=431$) over 75 years old (82.7 ± 3.4 years) with various types of atrial fibrillation/flutter (AF) were included in a nonrandomized observational study of new oral anticoagulants (NOAC) in real clinical practice. A history of cardiac surgery was in 27.6% of patients. All patients had >3 risk factors for ischemic stroke ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 4.81 ± 0.4 points) and >1 risk factor for bleeding (HAS-BLED 3.01 ± 0.2 points). The duration of the observation study was from 12 to 42 (26.9 ± 4.9) months. Dabigatran was taken in 38.5% ($n=166$) of patients, rivaroxaban – in 41.3% ($n=178$), apixaban – in 20.2% ($n=87$) of patients.

Results. The incidence of new cases of myocardial infarction was 0.8% per year, surgical revascularization – 0.9% per year, cardiovascular death – 0.8% per year. The frequency of ischemic stroke was 1.1% per year, transient ischemic attacks – 0.4% per year, all thromboembolic episodes – 1.77% per year. The incidence of intracranial hemorrhage was 0.2% per year, of minor bleeding – 4.4% per year, of the combined cardiac point (the total frequency of all strokes, major bleeding, myocardial infarction, mortality from cardiovascular causes, revascularization procedures) – 4.2% per year. Significant differences in the frequency of endpoints depending on the drug of NOAC taken by patients were not found. Violations of the regimen and doses were more often observed with twice daily intake (63.9% for dabigatran and 59.8% for apixaban) than with a single dosage regimen per day (45.5% for rivaroxaban). The leading causes of non-adherence to NOAC therapy in patients over 75 years of age included skipping the next scheduled dose (43.6%) and changing the frequency of the drug taking (16.9%). For NOAC with a double dose per day, dabigatran and apixaban, the frequency of administration was violated in 27.7% and 28.7%, respectively, and with a single dose per day, rivaroxaban – in 1.1%.

Conclusion. Therapy with NOAC in patients older than 75 years with AF is effective and safe. There were no statistically significant differences in the incidence of thromboembolic or hemorrhagic events during three NOACs treatment in patients with AF older than 75 years. The incidence of non-adherence was less for rivaroxaban. The leading causes of non-adherence to NOAC treatment in patients older than 75 years were the omission of the next scheduled intake and a change in the frequency of the drug taking.

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, adherence, patients over 75 years old.

For citation: Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):10-18. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-07

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.turov@g.nsu.ru

Received / Поступила: 23.01.2020

Accepted / Принята в печать: 03.02.2020

На протяжении последних десятилетий закрепилось стойкое представление о фибрилляции предсердий (ФП) как о типичной возраст-зависимой аритмии. Максимальная встречаемость заболевания наблюдается в возрасте старше 75 лет. Так, в эпидемиологическом исследовании "The Study of Men Born in 1913" [1] участвовали 855 мужчин, родившихся в шведском городе Готенбурге в 1913 г. и проживших до старческого возраста. В результате ФП обнаружена у 0,4% в общей популяции, у 7,0% людей, доживших до 75 лет, и у 69,7% – в возрасте 90 лет.

Пациенты старше 75 лет имеют максимальные риски ишемического инсульта. Именно поэтому данная граница всегда выступала самостоятельным фактором во всех шкалах риска, достигнув 2-х баллов в последней шкале CHA₂DS₂-VASc [2]. В шведском когортном исследовании (n=182678) у пациентов в возрасте 65-74 года и ≥75 лет с неклапанной ФП риск развития ишемического инсульта был примерно в 3 и 5 раз, соответственно, выше, чем у больных в возрасте до 65 лет, а суммарный риск инсульта, транзиторной ишемической атаки и системных эмболий – в 4 и 8 раз выше [3].

Помимо этого, пожилые пациенты имеют повышенный риск кровоточивости,отягощенный коморбидный фон, меньшую приверженность лечению, множественную сопутствующую терапию, феномен «соматической хрупкости» (или немощности).

Все это позволяет отнести пациентов в возрасте старше 75 лет к качественно особенной группе, требующей самостоятельного рассмотрения.

Европейские рекомендации по ФП [4], начиная с 2016 г., отдают предпочтение новым оральным антикоагулянтам (НОАК) перед варфарином, исходя из совокупного соотношения эффективности и безопасности. В рамках рандомизированных клинических исследований довольно редко исследуется популяция пациентов пожилых и очень пожилых, но при этом в трех монументальных исследованиях, посвященных НОАК (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE), несмотря на неоднородную структуру, участвовали пациенты старше 75 лет. В исследовании ARISTOTLE (апиксабан) доля пациентов старше 75 лет составила 31%, в исследовании RE-LY (дабигатран) – 40%, в исследовании ROCKET-AF (ривароксабан) – 44% [5-7]. Рандомизи-

рованные сравнения НОАК у пациентов данной группы не проводились [8]. В дальнейшем в проспективном наблюдательном исследовании реальной практики XANTUS Pooled (более 11000 пациентов с ФП; средний возраст 71 год) были получены данные о благоприятном профиле эффективности и безопасности терапии ривароксабаном [9].

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с ФП старше 75 лет.

Материал и методы

Дизайн исследования

Критерии включения: в данное нерандомизированное проспективное исследование включали пациентов с любой формой ФП, которые на момент назначения НОАК достигли возраста 75 лет и старше.

Критерии исключения: противопоказания к приему НОАК (терминальная почечная и печеночная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, спонтанный геморрагический синдром, аневризма аорты и др.), пациенты с клапанной ФП, пациенты, прекратившие прием антикоагулянтов, пациенты, у которых сведения о состоянии отсутствовали через 1 год от начала лечения.

Стоит отметить, что для ривароксабана и апиксабана скорость клубочковой фильтрации <30мл/мин не является противопоказанием к применению, однако в исследование такие пациенты не включались.

Эффективность и безопасность оценивалась по следующим критериям.

Конечная точка эффективности: ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Конечная точка безопасности: крупные кровотечения (кровотечения, приведшие к гибели пациента, потребовавшие хирургического гемостаза, госпитализации или заместительной гемотрансфузии).

Также учитывался ряд ключевых точек, важных для исследования:

Комбинированная кардиологическая точка: общая частота всех инсультов, крупных кровотечений, инфарктов миокарда, смертности от сердечно-сосудистых причин, процедуры реваскуляризации.

Приверженность к приему НОАК или точка комплаентности: соблюдение режима, дозы и схемы

приема, предписанных наблюдающим врачом, опрос пациента или сопровождающих его родственников.

В процессе приема специалиста по нарушениям сердечного ритма (аритмолога) пациенту предлагалось начать прием именно НОАК, исходя из современной тенденции их предпочтительности перед антагонистами витамина К, если больной ранее принимал антиагреганты или не принимал никаких антитромботических препаратов.

Часть пациентов ($n=177$; 41,1%) уже имели опыт применения варфарина ранее на протяжении от 1 до 31 мес ($5,3 \pm 1,6$ мес).

Показаниями к смене варфарина на НОАК у этих пациентов были: невозможность стабильно поддерживать целевые значения МНО ($2,0-3,0$); трудности регулярного проведения лабораторного контроля; нежелание пациента проводить регулярные измерения МНО; наличие крупных кровотечений на фоне приема варфарина.

При рекомендации приема НОАК до сведения пациента доводилась информация о наличии на российском рынке трех препаратов (дибигатран, ривароксабан и апиксабан), которые показали преимущества или сопоставимость по эффективности и безопасности в сравнении с варфарином, однако прямого сравнения между этими препаратами не проводилось. Далее, учитывая сопутствующие заболевания и текущую терапию, пациенту предлагался препарат в указанных дозах, исходя из возможностей пациента и его предпочтений по кратности приема.

В исследование включались пациенты, начавшие прием НОАК. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

С января 2015 г. включены 431 пациент, возраст которых на момент назначения НОАК варьировался от 75 до 102 лет ($82,7 \pm 3,4$ лет). Пациенты в возрасте старше 90 лет составили 5,6% ($n=24$). Женщины составили 58,5% ($n=252$), мужчины – 41,5% ($n=179$). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Треть пациентов ($n=148$; 34,3%) проживали в сельских регионах вне города. Из пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), 12,8% больных перенесли два и более трансмуральных инфаркта.

Кардиохирургическое вмешательство выполнено ранее за $3,5 \pm 2,1$ лет до включения в исследование у 119 пациентов (27,6%): аортокоронарное шунтирование ($n=11$; 2,6%), чрескожная коронарная ангиопластика ($n=95$; 22%), радиочастотная катетерная абляция ($n=7$; 1,6%), имплантация электрокардио-

Table 1. Characteristics of the study patients ($n=431$)
Таблица 1. Характеристика исследованных пациентов ($n=431$)

Параметр	Значение
Возраст, лет	$82,7 \pm 3,4$
Мужчины, n (%)	179 (41,5)
Жители города, n (%)	283 (65,7)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	60 (13,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	185 (42,9)
Сахарный диабет, n (%)	97 (22,5)
Систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ <45%), n (%)	146 (33,9)
Опыт приема варфарина ранее, n (%)	177 (41,1)
Кардиохирургическая операция в анамнезе, n (%)	119 (27,6)
Аритмический анамнез, лет	$3,3 \pm 2,5$
Хроническая форма ФП, n (%)	204 (47,3)
Мало(а)симптомная форма ФП, n (%)	151 (35)
ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий	

стимулятора ($n=15$; 3,5%), имплантация ресинхронизирующего устройства ($n=4$; 0,9%), имплантация кардиовертера-дефибриллятора ($n=6$; 1,4%).

Аритмический анамнез составил от нескольких дней до 17 лет ($3,3 \pm 2,5$ лет). Хроническая форма ФП наблюдалась у 204 пациентов (47,3%) продолжительностью от 4 мес до 17 лет ($2,9 \pm 1,5$ лет). При пароксизмальной форме периодичность приступов варьировала от нескольких часов до нескольких мес ($1,9 \pm 1,1$ мес), а их продолжительность – от нескольких минут до 17 сут ($4,1 \pm 1,7$ час). Асимптомную или малосимптомную форму аритмии имели около трети пациентов (табл. 1).

Антиаритмические препараты принимали 414 пациентов (96%), из них препараты I или III классов – 197 больных (45,7%). Двойную антиаритмическую терапию (обычно бета-адреноблокатор+препарат I или III классов или дигоксин) принимали 185 пациентов (42,9%).

Все пациенты имели более трех факторов риска ишемического инсульта (CHA₂DS₂-VASC от 3 до 8; $4,81 \pm 0,4$ балла). Все пациенты имели более одного фактора риска кровоточивости (HAS-BLED от 2 до 7; $3,01 \pm 0,2$ балла). Структура факторов риска представлена на рис. 1.

Статистический анализ

Все результаты выражены как арифметическое среднее (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для оценки статистической значимости различий между средними и долями при соответствии распределения вариант



Figure 1. Frequency of risk factors for ischemic stroke according to CHA₂DS₂-VASC scale (A) and bleeding according to HAS-BLED scale (B) in the studied patients

Рисунок 1. Частота факторов риска ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASC (A) и кровоточивости по шкале HAS-BLED (B) среди исследованных пациентов

закону нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента при значении $p=0,05$ (уровень статистической значимости для медиан – 95%) и χ^2 -критерий для дискретных переменных. Для оценки статистических различий изменений основных характеристик внутри групп и между группами использовали непараметрический Wilcoxon-Mann-Whitney U-тест. Для оценки корреляционной связи между изучаемыми явлениями использовали коэффициент линейной корреляции Pearson. Для оценки существенности различий в группах применяли многопараметрическую методику ANOVA.

Результаты

Характеристика антикоагулянтной терапии

Наблюдение пациентов после назначения НОАК составило от 12 до 42 ($26,9 \pm 4,9$) мес. Осмотры пациентов врачом-аритмологом проводились по индивидуальному графику с периодичностью от 1 до 12 мес (в среднем 1 р/6 мес).

Большинство пациентов принимали ривароксабан – 41,3% ($n=178$), дабигатран принимали 38,5% ($n=166$), апиксабан – 20,2% ($n=87$) пациентов.

Согласно опросу пациентов основанием для выбора принимаемого препарата из трех предложенных являлись:

- 1) однократный прием (35,7%),
- 2) привлекательная стоимость (33,2%),
- 3) доступность в ближайшей аптеке (17,2%),
- 4) совет наблюдающего врача-терапевта или фармацевта (13,9%).

Так называемые редуцированные дозы НОАК (дабигатран по 110 мг 2/д, ривароксабан по 15 мг однократно или апиксабан по 2,5 мг 2 р/д) принимали 80,1% (n=133) из группы дабигатрана, 59,6% (n=106) из группы ривароксабана и 66,6% (n=58) – из группы апиксабана. Таким образом, 68,9% (n=297) исследуемых пациентов принимали редуцированные дозы.

Показаниями к назначению этих доз являлись: сниженная функция почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин) для группы ривароксабана; возраст старше 80 лет (для дабигатрана); сочетание двух факторов (возраст старше 80 лет, вес менее 60 кг, креатинин сыворотки более 133 ммоль/л) для группы апиксабана.

В рамках проводимого исследования критериями к снижению дозы любого из ПОАК сверх указанных в инструкциях на усмотрение врача являлись: высокий

риск кровотечений (HAS-BLED ≥ 3 баллов); случившееся крупное кровотечение на фоне полноценной дозы.

Анализ показателей эффективности и безопасности

Частота ишемического инсульта составила 1,1% в год, транзиторных ишемических атак – 0,4% в год, нецеребральных тромбоэмболий – 0,2% в год (мезентериальная тромбоэмболия и тромбоэмболия легочных артерий). Общая частота любых тромбоэмболий составила 1,77% в год.

Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,2% в год, всех крупных кровотечений – 3,1% в год, некрупных кровотечений – 4,4% в год. Общая частота всех проявлений кровоточивости составила 5,5% в год.

Под некрупными кровотечениями подразумевали события, не требующие отмены или снижения дозы препарата: подкожные гематомы (более 5 одновременно существующих), десневые, носовые кровотечения, микрогематурия.

Крупные кровотечения были представлены: внутричерепными кровоизлияниями (n=2); макрогематурией (n=6); кишечными кровотечениями (n=5); носовыми кровотечениями, потребовавшими профес-

Table 2. Characterization of endpoints depending on the new oral anticoagulant taken

Таблица 2. Характеристика конечных точек в зависимости от принимаемого НОАК

Характеристика конечной точки	% клинических событий			
	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	p
Точка эффективности				
Ишемический инсульт, %	2,4%	2,2%	2,3%	>0,05
ТИА, %	0,6%	1,1%	1,1%	>0,05
Нецеребральные тромбоэмболии, %	0,6%	0,6%	-	>0,05
Любые тромбоэмболии, %	3,6%	3,9%	3,4%	>0,05
Точка безопасности				
Внутричерепные кровоизлияния, %	0,6%	0,6%	-	>0,05
Все крупные кровотечения, %	6,6%	6,2%	6,8%	>0,05
Некрупные кровотечения, %	9,6%	10,1%	10,3%	>0,05
Любые (все) кровотечения, %	12%	11,2%	12,6%	>0,05
Кардиологические точки				
Новые случаи инфаркта миокарда, %	1,2%	1,7%	2,3%	>0,05
Реваскуляризация (АКШ/ЧКА), %	1,2%	2,2%	2,3%	>0,05
Смертность от доказанных сердечно-сосудистых причин, %	1,2%	1,7%	2,3%	>0,05
Комбинированная кардиологическая точка, %	9%	8,9%	9,2%	>0,05
ТИА – транзиторная ишемическая атака, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКА – чрескожная коронарная ангиопластика				

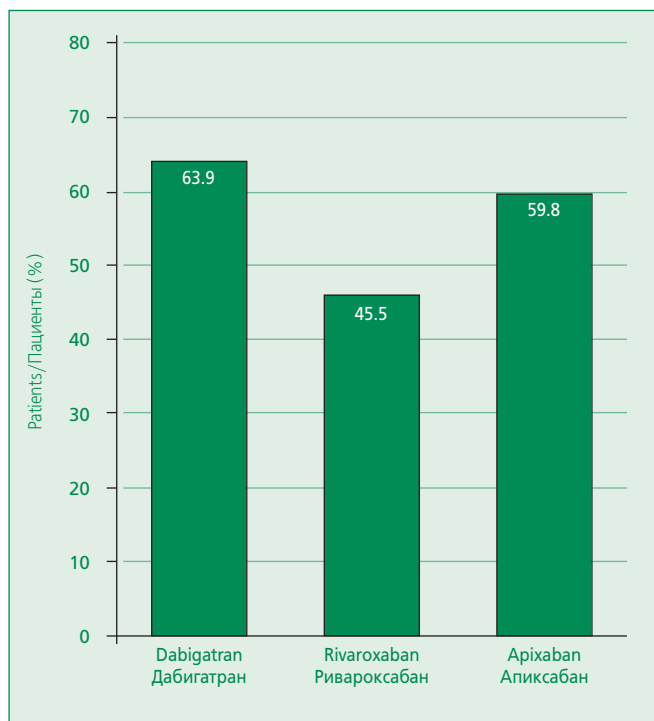


Figure 2. Frequency of non-adherence to the new oral anticoagulants taking

Рисунок 2. Частота некомплаентности в отношении приема НОАК

сиональной тампонады (n=5); кровотечениями после хирургических вмешательств (n=4); маточными кровотечениями (n=4); легочным кровотечением (n=1); межмышечной гематомой, потребовавшей хирургического дренирования (n=1).

Частота новых случаев инфарктов миокарда составила 0,8% в год, хирургической реваскуляризации – 0,9% в год, случаев смерти от доказанных сердечно-сосудистых причин – 0,8% в год. Частота развития комбинированной кардиологической точки составила 4,2% случаев в год.

Не было значимых различий в частоте конечных точек в зависимости от принимаемого препарата НОАК (табл. 2).

Анализ приверженности лечению

Оценка комплаентности проводилась по данным, предоставленным пациентами, или их родственниками. Нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов присутствовали у пациентов на фоне любого из НОАК, но чаще наблюдались при двукратном приеме (дабигатран или апиксабан) и реже – при однократном режиме дозирования (ривароксабан; рис. 2). Таким образом, наилучшая приверженность была продемонстрирована при приеме ривароксабана.

Анализ нарушения комплаентности представлен в табл. 3. Результаты показывают, что лидирующими причинами являются пропуск очередного планового приема (43,6%; n=188) и изменение кратности приема (16,9%; n=73). При этом для НОАК с двойным режимом приема (дабигатран и апиксабан) кратность нарушалась чаще, в то время как однократный режим дозирования ривароксабана позволил минимизировать возможные нарушения кратности приема (табл. 3).

Таким образом, применение ривароксабана позволило уменьшить вероятность случаев некомплаентности на 28,8% в сравнении с дабигатраном ($p < 0,01$) и на 23,9% в сравнении с апиксабаном ($p < 0,01$).

Обсуждение

Проведенное исследование включало 431 пациента в возрасте старше 75 лет, принимающих именно НОАК. В исследовании Fushimi AF Registry (2011–2013 гг.), где преобладали пациенты с ФП в возрасте старше 70 лет, проживающие на востоке Японии, лишь 2% (!) больных принимали НОАК [10]. Общеизвест-

Table 3. Analysis of cases of non-adherence

Таблица 3. Анализ случаев некомплаентности

Причина некомплаентности	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	p
Самоотмена препарата, %	3	2,8	3,4	>0,05
Несанкционированный переход на другой препарат, %	9,6	7,3	6,9	>0,05
Изменение дозы препарата, %	21,7	27,5	25,3	>0,05
Пропуск одного планового приема, %	52,4	34,3	48,3	<0,01
Пропуск двух и более плановых приемов, %	6	3,9	5,7	<0,01
Изменение кратности приема, %	27,7	1,1	28,7	<0,01
Все случаи некомплаентности, %	63,9	45,5	59,8	<0,01

ными трудностями исследования таких пациентов является сложность организации их систематического лечения и регулярного своевременного наблюдения у специалиста по нарушениям ритма.

Немаловажен факт проспективности нашего исследования, то есть, включение пациентов осуществлялось с момента назначения им НОАК. В нашей группе не было больных, которые бы продолжали лечение, начатое ранее, как это присутствует в обычных исследованиях реальной клинической практики. Всем пациентам впервые была назначена терапия НОАК, следовательно, все пациенты находились в равных условиях относительно первого опыта использования НОАК.

Мы в очередной раз наблюдали, что пациенты данной возрастной категории всегда имеют наибольший риск кардиогенных тромбоэмболий ($4,81 \pm 0,4$ балла по шкале CHA₂DS₂-VASC), но в то же время у каждого больного он всегда превышал риск кровоточивости ($3,01 \pm 0,2$ балла по шкале HAS-BLED). В регистре EORP-AF (3119 пациентов из 9 стран Европы) [11] доля пациентов с индексом CHA₂DS₂ ≥ 3 среди больных в возрасте ≥ 75 лет вдвое превышала таковую среди пациентов более молодого возраста, при этом риск кровоточивости также усиливался в меньшей степени. Данный факт вновь подтверждает, что главной задачей врача в курации пациентов старше 75 лет должна быть максимальная защита от тромбоэмболических последствий.

В нашем исследовании частота ишемического инсульта составила 1,1% в год, транзиторных ишемических атак – 0,4% в год, а всех тромбоэмболий – 1,77% в год. При этом частота внутримозговых кровоизлияний составила 0,2% в год, а некрупных кровоизлияний – 4,4% в год. Эти цифры значительно ниже среднестатистических значений при использовании варфарина, что подтверждает большую эффективность и безопасность НОАК у пациентов данной возрастной группы [12].

Наши данные сопоставимы с результатами использования дабигатрана, ривароксабана и апиксабана, полученных в обычной, смешанной по возрасту популяции [13-15]. По нашим данным частота всех кровоизлияний (12%) оказалась почти втрое ниже таковых в исследовании ARISTOTLE (28,3%) [16]. Частичным объяснением этого может быть наблюдение наших пациентов не терапевтом или кардиологом, а квалифицированным специалистом по нарушениям ритма, что, вероятно, позволило минимизировать негативные эффекты лечения.

Обращает на себя внимание тот факт, что даже комбинированная кардиологическая точка регистрировалась с частотой 4,2% случаев в год, равно как и частота новых случаев инфарктов миокарда составила 0,8%

в год вне зависимости от принимаемого препарата НОАК.

Приверженность приему является краеугольным камнем в антикоагулянтной терапии. По данным FDA каждый второй пациент с ФП не принимает оральных антикоагулянтов (ОАК) вопреки рекомендациям врача [17].

Известно, что приверженность приему ОАК снижается при увеличении возраста пациента, особенно у людей старше 75 лет [18]. Этому способствуют нарастающие когнитивные нарушения, сосудистая деменция и снижение памяти [4]. В то же время установлен факт индукции мнестических расстройств за счет самой ФП, что создает своеобразный порочный круг.

Фибрилляция предсердий, как известно, является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений. В основе развития когнитивных нарушений у пациентов с ФП лежит несколько механизмов: снижение перфузии головного мозга, нерегулярное сокращение желудочков, возникновение «немых» или «бессимптомных» ишемических инфарктов головного мозга, капиллярные кровоизлияния в кору головного мозга [19]. Все указанные причины могут способствовать пропуску очередной дозы препарата, а значит, подвергается сомнению успех терапии в целом. Особенно явно это прослеживается в старческом возрасте [20].

В проведенном исследовании возраст также был важным независимым предиктором снижения приверженности приему НОАК. Случаи нарушения терапии регистрировались на фоне приема любого НОАК, но пациенты, принимающие ривароксабан, имели вероятность таких случаев на 28,8% меньше в сравнении с дабигатраном, и на 23,9% меньше в сравнении с апиксабаном. Факт высокой приверженности при использовании ривароксабана уже демонстрировался ранее, например, в проспективном наблюдательном исследовании XANTUS, которое проводилось в обычной клинической практике, около 80% пациентов с ФП продолжали прием ривароксабана 1 р/д в течение, по крайней мере, одного года [21].

В нашем исследовании лидирующими причинами нарушения комплаентности были пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Это согласуется с данными М.А. Качковского и соавт. [20], которые показали, что 97% пациентов с ФП в возрасте старше 75 лет периодически пропускают очередной прием ОАК, и однократный прием и необходимость связывать прием препарата с приемом пищи в группе ривароксабана, по-видимому, способствовали улучшению приверженности.

Отражением хорошей приверженности могут быть данные о большей эффективности и безопасности ри-

вароксабана в сравнении с варфарином у пожилых пациентов. В частности, C.I. Coleman и соавторы провели ретроспективный анализ страховых заявок с использованием базы данных US Truven Market Scan [22]. Целью анализа было оценить эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП в возрасте ≥ 80 лет в условиях реальной клинической практики. В группе терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином было показано статистически значимое снижение относительного риска инсульта и системных эмболий на 39% и ишемического инсульта на 41% при сопоставимой частоте больших кровотечений. При этом на терапии ривароксабаном наблюдался тренд к снижению частоты геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином.

В ретроспективном анализе страховых заявок французской Национальной базы данных (SNDS) в период 2013-2015 гг. [23] было показано, что применение ривароксабана у пациентов пожилого и старческого возраста было связано со значимым снижением частоты больших кровотечений и смерти в сравнении с варфарином при сопоставимой частоте инсульта и системных эмболий. При этом комбинированная частота инсульта и тромбоемболий, больших кровотечений и смерти была значимо ниже на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином (отношение рисков 0,73 [95% доверительный интервал 0,68-0,79] и отношение рисков 0,83 [95% доверительный интервал 0,77-0,88], соответственно).

Ограничения исследования

Необходимо отметить некоторые ограничения в проведении исследования.

Нерандомизированный характер исследования не позволяет с уверенностью судить об отсутствии влияния фактора отбора, в том числе, на приверженность лечению.

Исследование не было многоцентровым, а значит, популяция исследованных пациентов могла отличаться от классической популяции, что объясняется спецификой нашего центра. В частности, не менее четверти наблюдаемых больных (27,6%) ранее перенесли ин-

тервенционное вмешательство, что значительно больше соответствующей доли пациентов в международных рандомизированных исследованиях. Это могло повлиять на увеличение степени мотивации в наблюдении и приверженности в нашей популяции.

Необходимо отметить, что оценка комплаентности проводилась только по данным, предоставляемым пациентами или их родственниками, следовательно, данная оценка могла иметь некоторый процент субъективности, если пациент не желал или не мог в силу нарушений памяти говорить об истинной схеме приема препарата.

Наконец, исследование выявило значимо лучшую приверженность к приему ривароксабана, и в то же время – отсутствие различий по эффекту и безопасности между всеми тремя НОАК, что может выглядеть как своеобразный парадокс, учитывая общепризнанную тесную связь приверженности лечения и его эффективности. Отчасти это можно объяснить тем, что врач, выявив факт некомплаентности, устранял его, проводя детальную беседу с пациентом.

Заключение

Применение НОАК у пациентов старше 75 лет, страдающих ФП, является эффективным и безопасным подходом. Не выявлено статистически значимых различий в частоте тромбоемболических или геморрагических событий при использовании трех НОАК у пациентов с ФП старше 75 лет. Частота случаев некомплаентности была меньше при применении ривароксабана в сравнении с дабигатраном (на 28,8%) и апиксабаном (на 23,9%). Лидирующими причинами нарушения комплаентности приема НОАК у пациентов старше 75 лет был пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%).

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

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

References / Литература

1. Mandalenakis Z., Von Koch L., Eriksson H., et al. The risk of atrial fibrillation in the general male population: a lifetime follow-up of 50-year-old men. *Europace*. 2015;17(7):1018-22. DOI:10.1093/eurpace/euv036.
2. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278.
3. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
6. 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.
7. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
8. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation *Europace*. 2013;15:625-51.
9. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H., et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141-153. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
10. Iguchi M., Esato M., Chun Y.H., et al. on behalf of the Fushimi AF Registry investigators. Low ejection fraction is associated with the history of stroke in Japanese patients with atrial fibrillation: from the Fushimi AF registry. *Eur Heart J*. 2013;34 Issue suppl_1:P1528. DOI:10.1093/eurheartj/ehs308.P1528.
11. Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I., et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme – Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J*. 2014;35:3365-76. DOI:10.1093/eurheartj/ehu374.
12. Patti G., Lucerna M., Pecun L., et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: A sub-analysis from the PRE-FER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *Am Heart Assoc*. 2017;6(7):pii:e005657. DOI:10.1161/JAHA.117.005657.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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):864-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046.
17. Sarich T.C., Seltzer J.H., Berkowitz S.D., et al. Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. *Am Heart J*. 2015;169(6):751-7. DOI:10.1016/j.ahj.2015.03.010.
18. Gallagher A.M., Rietbrock S., Plumb J., van Staa T.P. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost*. 2008;6(9):1500-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.03059.x.
19. Demenko T.N., Chumakova G.A., Chugunova Y.V. Features of cognitive function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2015;12(4):215-24 (In Russ.) [Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы Аритмологии*. 2015;12(4):215-24].
20. Kachkovsky M.A. Adherence to drug therapy for patients with atrial fibrillation. *Bulletin of the RUDN University*. 2010;(4):229-33 (In Russ.) [Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник РУДН*. 2010;(4):229-33].
21. Camm A.J., Amarenco P., Haas 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(14):1145-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehv466.
22. Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E., et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(4):328-9. DOI:10.1093/ehjqcc/qcx044.
23. Moore N., Fauchier L., Dureau-Pournin C., et al. Two-Year Benefit-Risk of Standard and Reduced Doses of Rivaroxaban versus Vitamin-K Antagonists in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Cohort Study in the French Nationwide Claims Database. Abstract 14523. *Circulation*. 2018;138:A14523.

About the Author:

Alex N. Turov – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University
Sergey V. Panfilov – MD, PhD, Cardiologist, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin
Oxana V. Tschiglinzeva – MD, Cardiologist, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin

Сведения об авторах:

Туров Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней, Институт медицины и психологии, Новосибирский государственный университет
Панфилов Сергей Викторович – к.м.н., врач-кардиолог, НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина
Чиглинцева Оксана Валерьевна – врач-кардиолог, НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина

Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП)

Александр Александрович Зарудский*, Анна Андреевна Гаврилова,
Татьяна Сергеевна Филиниченко

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Медицинский институт
Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Фибрилляция предсердий (ФП) приводит к увеличению риска смерти, прежде всего, вследствие тромбоэмболических осложнений. Важнейшая роль в терапии ФП отводится антикоагулянтам, т.к. именно антикоагулянтная терапия влияет на прогноз пациентов с ФП.

Цель. Изучить частоту назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в амбулаторных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями.

Материал и методы. Наблюдательное Исследование по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (НИКА-ФП) проведено на базе Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа (г. Белгород) в период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г. Пациенты с ФП составили 15,5% от общего числа госпитализированных в кардиологическое отделение №1 за этот период. Обследовано 429 больных: 203 женщины и 226 мужчин, средний возраст $62,5 \pm 11,12$ года. Критерии исключения: митральный стеноз, механические клапаны сердца, впервые выявленная ФП. Для каждого пациента просчитаны баллы по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Для пациентов, получавших варфарин, оценивали уровни международного нормализованного отношения (МНО) при поступлении и выписке из стационара.

Результаты. Из 429 пациентов 35 имели 1 балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$; 393 (91,6%) имели 2 и более баллов, 0 баллов – 1 пациент. Большинство пациентов имело абсолютные показания к назначению антикоагулянтной терапии. При поступлении в стационар 60 (14%) больных получали оральные не-антагонисты витамина К (НОАК), 213 (49,6%) пациентов – варфарин, а 156 (36,4%) не получали антикоагулянтов. Таким образом, антикоагулянты получали 63,6%. При этом среди больных, принимавших варфарин, лишь 36 (8,4%) имели целевое МНО, т.е. эффективная антикоагулянтная терапия наблюдалась только у 22,4% больных. При анализе назначений терапии отдельно в 2016 г. и 2017 г. отмечается статистически значимый прирост в назначении НОАК – с 10,4% до 18,9%, соответственно ($p=0,0193$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о существенных недостатках антикоагулянтной терапии у обследованных больных. Мы приводим сравнительный анализ данных, полученных в исследовании и в имеющихся отечественных регистрах. Анализ данных, полученных при поступлении и при выписке из стационара, свидетельствует о резервах оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП с помощью НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, варфарин, дабигатран, апиксабан, ривароксабан.

Для цитирования: Зарудский А.А., Гаврилова А.А., Филиниченко Т.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):19-23. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-13

Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF Study) in Real Clinical Practice

Alexander A. Zarudsky*, Anna A. Gavrilova, Tatyana S. Filinichenko

Belgorod State National Research University, Medical Institute. Pobedy ul. 85/13, Belgorod, Russia 308015

Atrial fibrillation (AF) is associated with increased risk of death mainly due to thromboembolic complications. Oral anticoagulant therapy is a main way to improve prognosis in patients with AF.

Aim. To study the frequency of prescribing anticoagulant therapy in outpatients with AF in accordance with clinical guidelines.

Material and methods. Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF) observational study was conducted at the Saint Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital from January 1, 2016 to December 31, 2017. Patients with AF represented 15.5% of all patients admitted to cardiology department N1. 429 patients were included into the study: 203 women, 226 men; aged of 62.55 ± 11.12 years. Exclusion criteria were mitral stenosis, mechanic prosthetic valve, first episode of AF. $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score was used in all patients for calculation the risk of ischemic stroke and systemic thromboembolism. For patients that were treated by warfarin international normalization ratio (INR) was assessed at admission and discharge from the hospital.

Results. From 429 patients 35 had 1 point according to the $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ scale, 393 (91.6%) patients had ≥ 2 points. Only 1 patient had 0 point. Therefore, most patients had absolute indications to anticoagulant therapy. At admission 60 (14%) patients received new oral anticoagulants (NOACs), 213 (49.6%) – warfarin, 156 (36.4%) – did not take any oral anticoagulant. Among patients receiving warfarin only 36 (8.4%) had target INR at admission. Therefore, effective anticoagulant therapy was observed only in 22.4% of patients in real clinical practice. Analyzing anticoagulant therapy in 2016 and 2017 we found a significant increase in NOAC prescription from 10.4% in 2016 to 18.9% in 2017 ($p=0.0193$).

Conclusion. Our data reflects important gaps of anticoagulant therapy in real clinical practice. We compare our results with other Russian registries that included AF-patients. Data at admission and discharge suggests that there are great possibilities for optimization of anticoagulant therapy mainly with NOACs.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban.

For citation: Zarudsky A.A., Gavrilova A.A., Filinichenko T.S. C Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF Study) in Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):19-23. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-13

Received/Поступила: 23.06.2019

Accepted/Принята в печать: 16.12.2019

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

Фибрилляция предсердий (ФП) приводит к двукратному увеличению риска смерти, прежде всего, вследствие развития ишемического инсульта, системной артериальной эмболии [1]. Вполне естественно, что важнейшая роль в современной терапии пациентов с ФП отводится антикоагулянтам. Своевременное назначение антикоагулянтов пациентам с ФП позволяет избежать эмболических осложнений и значительно улучшить прогноз пациента.

Прежде всего, следует определиться с показаниями к антикоагуляции при ФП. Антикоагулянты должны быть назначены пациентам, имеющим 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Больные, не имеющие факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (0 баллов), не нуждаются в назначении антикоагулянтов. В случае, если пациент получает 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, целесообразность назначения антикоагулянтной терапии рассматривается индивидуально, в целом в этой ситуации предпочтение отдается пероральной антикоагуляции, за исключением, если этот единственный балл – женский пол.

Таким образом, если перефразировать вышеупомянутую шкалу, получается, что пациент с ФП определенно не нуждается в антикоагулянтах лишь в одной клинической ситуации – изолированная ФП у мужчин и женщин (без других факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, кроме женского пола) [1].

До недавнего времени единственной возможностью для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП были антагонисты витамина К, среди которых наибольшая роль отводилась варфарину. В настоящее время в России зарегистрировано 3 оральных антикоагулянта не-антагониста витамина К (НОАК): дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Следует отметить, что варфарин является единственным антикоагулянтом для пациентов, имеющих механические протезы сердца, а также ФП в сочетании с грубым поражением митрального клапана (митральный стеноз, тяжелая митральная недостаточность). Единственное сравнительное исследование НОАК у больных с механическим протезом (исследование RE-ALIGN, в котором сравнивали варфарин под контролем международного нормализованного отношения [МНО] и дабигатран в дозах 150, 220 и 300 мг дважды в день в зависимости от функции почек) завершилось полной победой варфарина как по числу геморрагических осложнений, так и в профилактике тромбоэмболических событий [2]. Ни один из других НОАК не дерзнул бросить вызов варфарину в данной группе больных. Больные с органическим поражением митрального клапана не включались в исследовательские протоколы ведущих клинических исследования с НОАК, поэтому, учитывая отсутствие клинических данных и имеющийся негативный опыт исследования

RE-ALIGN больным с механическими протезами в данной группе пациентов также назначается варфарин с достижением целевого уровня МНО.

Сравнительные исследования варфарина и НОАК при ФП (вне описанных ранее ситуаций) показывает некоторое преимущество последних [3]. В исследованиях ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) с ривароксабаном в дозе 20 мг/сут, ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) с апиксабаном 5 мг 2 р/сут, RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) с дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут и 110 мг 2 р/сут все НОАК оказались, по крайней мере, не хуже варфарина по клиническим исходам [4-7].

Таким образом, в настоящее время имеется 2 стратегии оптимальной терапии: назначение НОАК или прием варфарина с достижением целевых уровней МНО.

Целью нашего исследования было изучить частоту назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в амбулаторных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями.

Материал и методы

Представленная работа – Наблюдательное Исследование по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (НИКА-ФП; англоязычное название – COAT-AF: Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation).

Исследование проведено на базе Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа (БОКБ), г. Белгород. В НИКА-ФП включены все пациенты, поступившие в кардиологическое отделение №1 с ФП с 01.01.2016 г. по 31.12.2017 г. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были опрошены по поводу получаемой антикоагулянтной терапии на момент поступления в стационар. Отслеживали рекомендованную терапию при выписке из стационара. Для каждого пациента просчитаны баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc. Для пациентов, получавших варфарин, оценивали уровни МНО при поступлении и выписке из стационара.

За выбранный период в кардиологическое отделение №1 БОКБ поступило 3057 пациентов (1489 – в 2016 г. и 1568 – в 2017 г.), из которых 475 пациентов были с ФП (15,53%). Критериями исключения считали наличие митрального стеноза, механических клапанов сердца (n=34), впервые выявленной ФП в ходе текущей госпитализации (n=12). Таким образом, в итоговый протокол исследования включены 429 боль-

ных: 203 женщины и 226 мужчин. Возраст пациентов составил от 29 до 98 лет ($62,5 \pm 11,12$).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6 (Statsoft Inc., США). Для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Прежде всего, мы проанализировали полученную выборку на наличие показаний к антикоагулянтам. Среднее число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило $3,576 \pm 1,521$. Распределение пациентов по баллам CHA₂DS₂-VASc представлено на рис. 1.

Таким образом, 35 (8,4%) пациентов имели показания к антикоагулянтной терапии класса IIa – т.е. следует рассмотреть возможность терапии антикоагулянтами; остальные 393 (91,6%) больных имели абсолютные показания к пероральным антикоагулянтам – класс показаний I [1]. Исключение составил лишь 1 пациент – молодой мужчина 35 лет, не имевший факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc и, следовательно, не нуждавшийся в длительной антикоагулянтной терапии.

Анализ получаемой терапии при поступлении в стационар выявил следующие результаты (рис. 2А). Из 429 пациентов 60 получали НОАК, 213 больных – варфарин, а 156 – вообще не получали антикоагулянтную терапию. Более того, среди принимавших варфарин лишь 36 (8,4% от всех) имели при поступлении целевое МНО. Таким образом, эффективная антикоагулянтная терапия наблюдалась лишь у 22,4% больных.

Анализируя изменения антикоагулянтной терапии по годам, мы видим небольшой, но статистически

значимый прирост назначения НОАК: 10,4% (26 из 249 пациентов) в 2016 г. и 18,9% (34 из 180 – в 2017 г.), незначительное уменьшение числа больных, не получающих антикоагулянтную терапию. Вместе с тем многие пациенты продолжают оставаться без антикоагулянта или получают варфарин без достижения целевого МНО (рис. 3). Суммарное число больных, получавших оптимальную терапию на амбулаторном этапе в 2017 г. по-прежнему крайне невелико (27,2% против 18,9% в 2016 г.; $Z = -2,013$; $p = 0,044$), прирост составил лишь 8,35%.

Вышеописанная картина меняется после проведения стационарного лечения (рис. 2В), прежде всего, за счет увеличения больных, получающих НОАК (14,0% при поступлении против 49% при выписке из стационара; $Z = -10,896$; $p < 0,0001$). В 4,68 раза снижается и общее количество больных, не получающих пероральные антикоагулянты ($Z = -9,525$; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Прежде всего, следует остановиться на крайне высокой актуальности проблемы. Пациенты с фибрилляцией предсердий составляют значимую часть от общего числа больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аналогичные нашим данным результаты по распространенности ФП имеются в работах различных отечественных авторов. Во всех работах (регистр амбулаторных больных РЕКВАЗА, исследование РЕКУР, Омский Региональный регистр больных с ФП) пациенты с ФП составляют около 15% от общего числа больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8-11].

Что касается антикоагулянтной терапии, нет сомнений, что подавляющее большинство больных имеют показания к ее назначению. В нашей работе антикоагулянты получали 63,6%, в амбулаторно-поликлини-

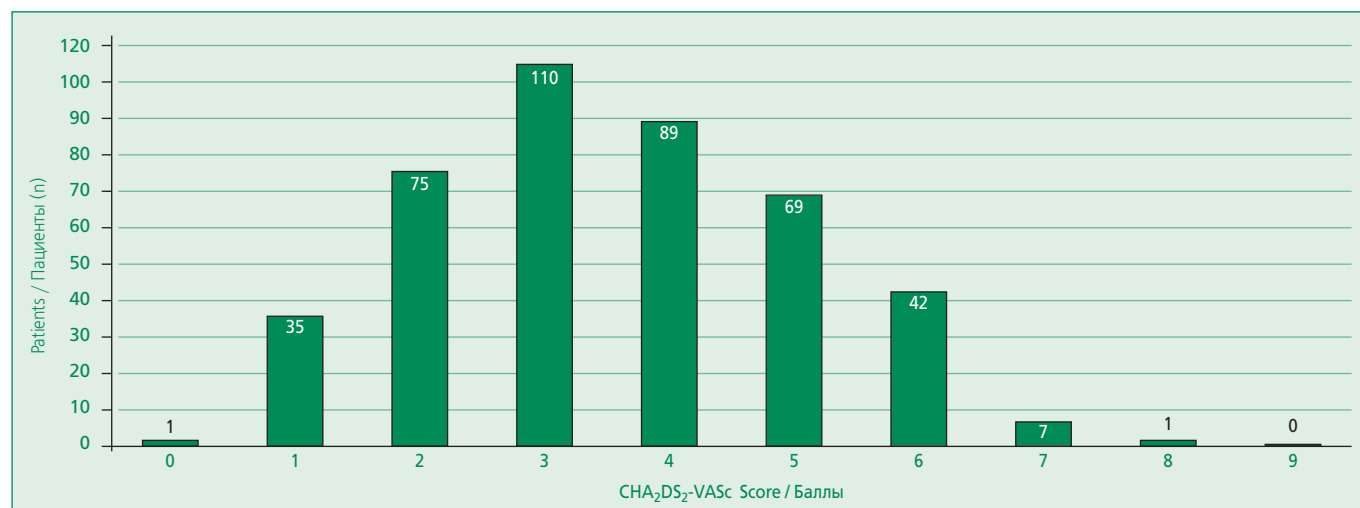


Figure 1. Patient distribution according to scores on the CHA₂DS₂-VASc scale (n=429)

Рисунок 1. Распределение пациентов в соответствии с полученными баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (n=429)

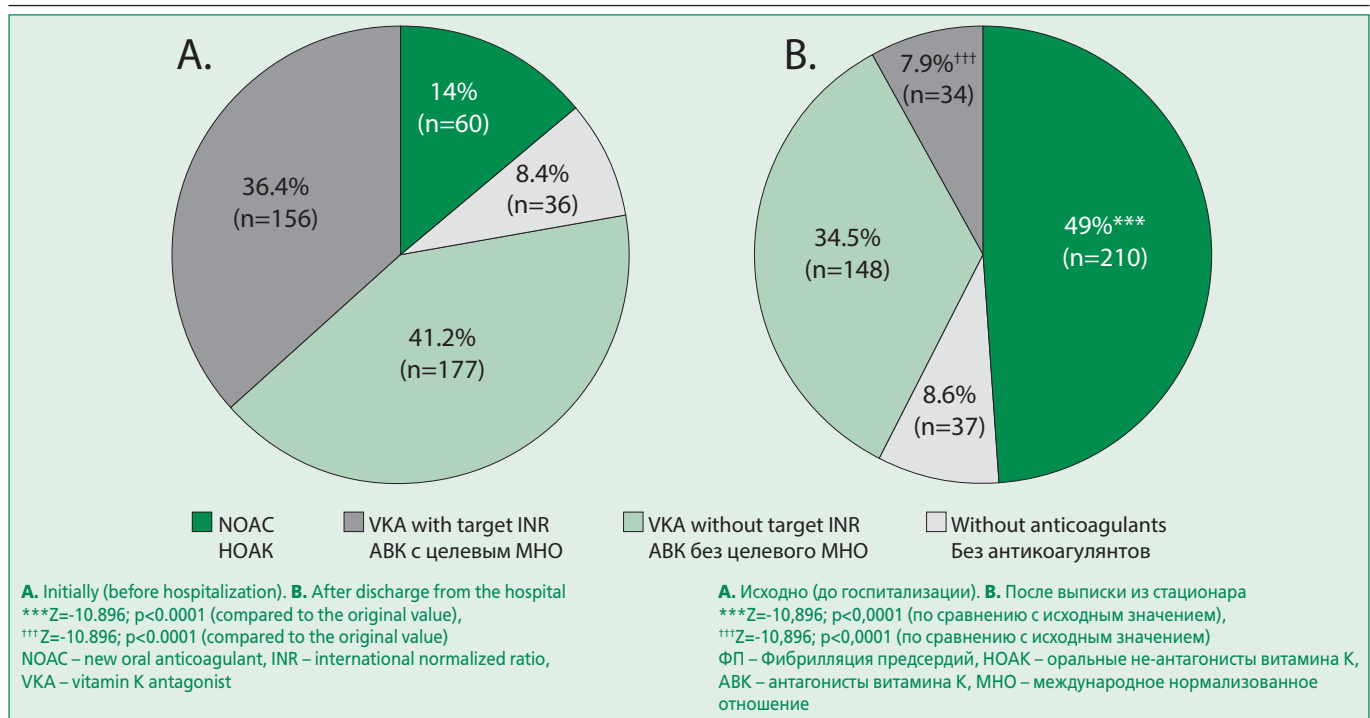


Figure 2. Distribution of patients with atrial fibrillation depending on anticoagulant therapy (n=429)
Рисунок 2. Распределение пациентов с ФП в зависимости от антикоагулянтной терапии (n=429)

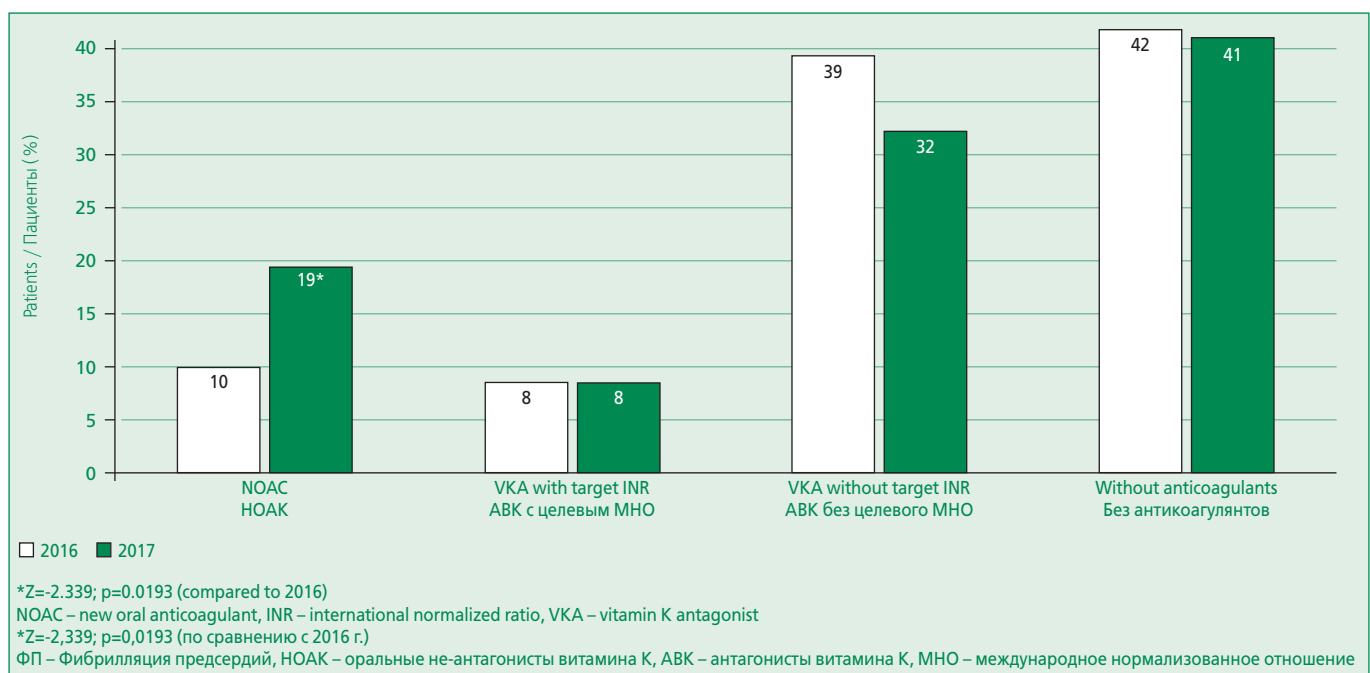


Figure 3. Change in prescription of anticoagulants for patients with atrial fibrillation in 2016 and 2017
Рисунок 3. Динамика назначения антикоагулянтов при ФП в 2016 и 2017 гг

ческом регистре РЕКВАЗА, проведенном на территории Рязанской области (март 2012-февраль 2013 гг.), антикоагулянты назначены лишь 22 пациентам из 530 (4,2%) [8]. В Омском регистре ФП (данные 2012-2014 гг.) терапию оральными антикоагулянтами получали всего 20 человек (4,3%) из 469 пациентов, нуждающихся в профилактике инсульта и системных

тромбозов в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc [11]. В регистре ПРОФИЛЬ при анализе терапии в 2014 г. оральные антикоагулянты принимало 68,3% [9].

Однако более высокая частота принимаемых антикоагулянтов в значительной степени нивелируется количеством пациентов, которые принимают варфа-

рин без целевого МНО. Так, по данным регистра РЕКУР ФП среди больных, принимавших варфарин, целевого МНО достигли лишь 26,3% больных в поликлинике и 51% пациентов, находившихся в стационаре [10]. В нашей работе целевое МНО зарегистрировано при поступлении у 8,4% пациентов, находившихся на терапии варфарином в амбулаторных условиях и у 8,6% больных при выписке из стационара. Вышеописанные данные наилучшим образом характеризуют трудности, возникающие в контроле дозы варфарина. Это обстоятельство является несомненным резервом для улучшения антикоагулянтной терапии среди больных с ФП путем перевода на НОАК или более тщательного подбора дозы варфарина на амбулаторном этапе. Действительно, при анализе регистров по годам наблюдения можно отметить увеличение количества пациентов, получающих оральные антикоагулянты [8-11]. Аналогичные данные получены и в нашей работе – отмечается прирост больных с ФП, получающих НОАК при ФП.

References / Литература

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Shazly A., Afifi A. RE-ALIGN: First trial of novel oral anticoagulant in patients with mechanical heart valves – The search continues. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;2014(1):88-9. DOI:10.5339/gcsp.2014.
3. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(4):433-8. (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):433-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438.
4. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patient with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
6. Connolly S.J., Connolly S.J., Ezekowitz M.D., et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
7. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECAVA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.

About the Authors:

Alexander A. Zarudsky – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University

Anna A. Gavrilova – MD, Post-Graduate Student, Medical Institute, Belgorod State National Research University

Tatyana S. Filinichenko – MD, Resident Doctor, Belgorod State National Research University, Medical Institute

Закключение

Полученные результаты по антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП следует признать разочаровывающими – эффективная антикоагулянтная терапия проводится лишь 22,4% больных с ФП. Треть пациентов с ФП, нуждающихся в терапии пероральными антикоагулянтами, вообще их не получают. Полученные данные хорошо согласуются с имеющимися региональными регистрами пациентов с ФП на территории Российской Федерации. Выявлены значительные трудности в подборе МНО у пациентов, получающих варфарин в качестве антикоагулянта. Таким образом, имеются очевидные резервы по оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, прежде всего, с использованием НОАК.

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.

8. Martsevich S.Y., Navasardian A.R., Kutishenko N.P., et al. The evaluation of antithrombotic treatment prescription dynamics in patients with atrial fibrillation by the data of PROFILE registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):35-40 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Оценка динамики назначения анти тромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(1):35-40]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-1-35-40.
9. Polshakova I.L., Povetkin S.V. The register of patients with atrial fibrillation in Kursk region (RECUR-AF): design and research strategy. Kurskii nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e". 2017;(4):19-22 (In Russ.) [Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области (РЕКУР-ФП): дизайн и стратегия исследования. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017;(4):19-22].
10. Polshakova I.L., Povetkin S.V. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of RECUR-AF Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):733-40 (In Russ.) [Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):733-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
11. Korennova O.Y., Maltsev S.N., Petrenko A.V., Bulakhova E.Y. Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Lessons from a Regional Register. Difficult Patient. 2015;(4):8-10 (In Russ.) [Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. Трудный Пациент. 2015;(4):8-10].

Сведения об авторах:

Зарудский Александр Александрович – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, Медицинский институт, БелГНИУ
Гаврилова Анна Андреевна – аспирант, Медицинский институт, БелГНИУ

Филиниченко Татьяна Сергеевна – врач-ординатор, Медицинский институт, БелГНИУ

Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников

Алексей Николаевич Мешков^{1*}, Александра Игоревна Ершова¹, Светлана Анатольевна Шальнова¹, Асият Сайгидовна Алиева², Степан Сергеевич Бажан³, Ольга Леонидовна Барбараш⁴, Дмитрий Юрьевич Богданов⁵, Инна Анатольевна Викторова⁶, Юрий Исаевич Гринштейн⁷, Дмитрий Викторович Дупляков⁸, Ольга Николаевна Калачикова⁹, Анна Васильевна Концевая¹, Роман Аронович Либис¹⁰, Ирина Васильевна Медведева¹¹, Вера Афанасьевна Невзорова¹², Наталья Николаевна Прищепа¹³, Оксана Петровна Ротарь², Виктория Николаевна Серебрякова¹⁴, Ирина Анатольевна Трубачева¹⁴, Татьяна Михайловна Черных¹⁵, Елена Алексеевна Шутемова¹⁶, Оксана Михайловна Драпкина¹, Сергей Анатольевич Бойцов¹⁷

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

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

³ Федеральный исследовательский центр, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

⁴ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

⁵ Клиническая больница №1. Россия, 690078, Владивосток, ул. Садовая, 22

⁶ Омский государственный медицинский университет. Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

⁷ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁸ Областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова Россия, 4430070, Самара, ул. Аэродромная, 43

⁹ Вологодский научный центр РАН. Россия, 160014, Вологда, ул. Горького, 56а

¹⁰ Оренбургский государственный медицинский университет Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6

¹¹ Тюменский Государственный Медицинский Университет Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

¹² Тихоокеанский государственный медицинский университет Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2

¹³ Городская поликлиника №1. Россия, 185350, Петрозаводск, пр. Ленина, 6

¹⁴ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, РАН. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111А

¹⁵ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

¹⁶ Ивановская государственная медицинская академия Россия, 153012, Иваново, Шереметевский пр., 8

¹⁷ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

Цель. Изучить распространенность семейной гиперхолестеринемии (СГХС), особенностей клинического течения и лечения заболевания в различных регионах Российской Федерации (РФ); в данной работе описываются дизайн и характеристики пациентов, включенных в исследование.

Материал и методы. Участники исследования были отобраны из числа лиц, включенных в исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) из различных регионов РФ. В исследование включены лица с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $>4,9$ ммоль/л или уровнем ХС ЛПНП $>1,8$ ммоль/л, но $\leq 4,9$ ммоль/л на фоне терапии статинами, по данным, полученным в исследовании ЭССЕ-РФ. Участников приглашают для осмотра и опроса экспертами в области диагностики СГХС. На визите собирают следующую информацию: возраст, пол, статус курения, наличие артериальной гипертензии, история развития ишемической болезни сердца, инсульта, атеросклероза церебральных и периферических артерий, показатели ХС ЛПНП, вид, объем и продолжительность гиполипидемической терапии на протяжении жизни, наличие и даты развития вторичных причин гиперлипидемии, семейный анамнез развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклеротических заболеваний, повышенного уровня ХС ЛПНП у родственников 1-й и 2-й степени родства. Всех пациентов осматривают на предмет наличия ксантом (ахилловых, пястных, локтевых, коленных сухожилий) и липоидной дуги роговицы. На визите производят взятие крови для последующего биобанкирования, измерения текущих уровней липидов крови, исключения вторичных форм гиперхолестеринемии (для последующего определения уровней ферментов печени, тиреотропного гормона) и генетического тестирования. Диагноз СГХС выставляют на основании голландских критериев Dutch Lipid Clinical Network Criteria (DLCN). Также всех участников исследования проверяют на соответствие диагнозу СГХС по критериям Саймона Брума. Всем пациентам с определенным или вероятным диагнозом СГХС согласно критериям DLCN или критериям Саймона Брума проводят ультразвуковое исследование сонных, бедренных артерий и сердца и молекулярно-генетическое тестирование на наличие вариантов генов *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*.

Результаты. Из 16360 участников исследования ЭССЕ-РФ в 10 регионах критериям включения в данное исследование соответствуют 1787 человек (10,9%), мужчины составляют 35,4%, из них 1150 (7%) человек имели уровень ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л и 637 (3,9%) имели уровень ХС ЛПНП от 1,81 ммоль/л до 4,9 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии. При сравнении исходных когорт участников из 10 регионов против 3-х ранее обследованных регионов, а также отобранных подгрупп в этих когортах отмечаются достоверные различия по целому ряду параметров, таких как возраст, уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, частоты сердечно-сосудистых заболеваний, что может свидетельствовать о наличии региональных различий в распространенности СГХС.

Закключение. Анализ клинических данных участников исследования ЭССЕ-РФ показывает, что более 10% лиц требуется проведение дополнительного обследования с целью верификации диагноза СГХС, при этом возможны региональные различия в распространенности СГХС.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ исследование, семейная гиперхолестеринемия, распространенность, Российская Федерация.

Для цитирования: Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепа Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубаева И.А., Черных Т.М., Шутемова Е.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):24-32. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-17

Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants

Alexey N. Meshkov^{1*}, Alexandra I. Ershova¹, Svetlana A. Shalnova¹, Asiat S. Alieva², Stepan S. Bazhan³, Olga L. Barbarash⁴, Dmitry Y. Bogdanov⁵, Inna A. Viktorova⁶, Yuri I. Grinshtein⁷, Dmitry V. Duplyakov⁸, Olga N. Kalachikova⁹, Anna V. Kontsevaya¹, Roman A. Libis¹⁰, Irina V. Medvedeva¹¹, Vera A. Nevzorova¹², Natalia N. Prishchepa¹³, Oksana P. Rotar², Victoria N. Serebryakova¹⁴, Irina A. Trubacheva¹⁴, Tatyana M. Chernykh¹⁵, Elena A. Shutemova¹⁶, Oxana M. Drapkina¹, Sergey A. Boytsov¹⁷

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russian

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

³ Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Institute of Internal and Preventive Medicine. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

⁴ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

⁵ Clinical Hospital №1. Sadovaya ul. 22, Vladivostok, 690078 Russia

⁶ Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

⁷ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

⁸ Regional Cardiology Center. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

⁹ Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences. Gorkogo ul. 56A, Vologda, 160014 Russia

¹⁰ Orenburg State Medical University. Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 460000 Russia

¹¹ Tyumen State Medical University. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

¹² Pacific State Medical University. Ostrovskaya pr. 2, Vladivostok, 690002 Russia

¹³ City Polyclinic №1. Lenina pr. 6, Petrozavodsk, 185350 Russia

¹⁴ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. Kievskaya ul. 111A, Tomsk, 634012 Russia

¹⁵ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394036 Russia

¹⁶ Ivanovo State Medical Academy. Sheremetevskiy pr. 8, Ivanovo, 153012 Russia

¹⁷ National Medical Research Center of the Cardiology. Tretiya Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552 Russia

Aim. To study the prevalence of familial hypercholesterolemia (FH), the characteristics of the clinical features and treatment of the disease in selected regions of the Russian Federation, this article describes the design and initial characteristics of patients included in the study.

Material and methods. The study participants were selected among those included in the study "Epidemiology of cardiovascular risk factors and diseases in the regions of the Russian Federation" (ESSE-RF) in different regions of the Russian Federation. The study included individuals with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels >4.9 mmol/l or LDL-C levels >1.8 mmol/l, but ≤ 4.9 mmol/l during statin therapy, according to the data obtained in the ESSE-RF study. These persons are invited for examination and questioning by experts in the field of FH diagnostics. On the basis of the survey data and provided medical documentation, the following information is collected: age, sex, smoking status, presence of hypertension, history of coronary artery disease, stroke, atherosclerosis of cerebral and peripheral arteries, LDL-C level, type, volume and duration of lipid-lowering therapy throughout life, presence and dates of secondary causes of hyperlipidemia, information about the family history of development of early cardiovascular diseases and atherosclerotic diseases, increased levels of LDL-C in relatives of the 1st and 2nd degree of kinship. All patients are examined for the presence of tendon xanthomas (Achilles, metacarpal, elbow, knee tendons) and Corneal arcus. During the visit, blood is taken for subsequent

biobanking, measurement of current blood lipid levels, elimination of secondary forms of hypercholesterolemia (for subsequent determination of liver enzymes, thyroid stimulating hormone) and genetic testing. The diagnosis of FH is based on Dutch Lipid Clinical Network Criteria (DLCN). Besides, all participants in the study are tested for compliance with the diagnosis of FH according to Simon Broome criteria. All patients with a definite or probable diagnosis of FH according to DLCN or Simon Broome criteria are subjected to ultrasound examination of carotid, femoral arteries and heart and molecular genetic testing for *LDLR*, *APOB* and *PCSK9* gene variants.

Results. Out of 16 360 participants of the ESSE-RF study in 10 regions, 1787 people (10,9%) met the criteria for inclusion in this study. Among them, men accounted for 35.4%, of which 1150 (7%) patients had a LDL-C level >4.9 mmol/l and 637 (3,9%) had a LDL-C level from 1,81 mmol/l to 4.9 mmol/l during lipid-lowering therapy. When compared to the original cohorts of participants from the 10 regions as compared to 3 previously surveyed regions and selected sub-groups within these cohorts we observed significant differences in several parameters such as age, total cholesterol level, triglycerides, LDL-C, the frequency of cardiovascular diseases, that may indicate regional differences in FH prevalence.

Conclusion. The analysis of clinical data of the participants of the ESSE-RF study shows that more than 10% of individuals require an additional examination to verify the FH diagnosis, and regional differences in the FH prevalence are possible.

Keywords: ESSE-RF study, familial hypercholesterolemia, prevalence, Russian Federation.

For citation: Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A., Alieva A.S., Bazhan S.S., Barbarash O.L., Bogdanov D.Y., Viktorova I.A., Grinshtein Y.I., Duplyakov D.V., Kalachikova O.N., Kontsevaya A.V., Libis R.A., Medvedeva I.V., Nevzorova V.A., Prishchepa N.N., Rotar O.P., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Chernykh T.M., Shutemova E.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Cross-sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):24-32. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-17

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): meshkov@lipidclinic.ru

Received/Поступила: 22.08.2019

Accepted/Принята в печать: 23.09.2019

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза [1]. Согласно данным мета-анализа от 2017 г. распространенность гетерозиготной СГХС в мире составляет 1 на 250 человек, при этом отмечаются значительные региональные различия в распространенности заболевания [2]. Ранее в рамках суб-исследования ЭССЕ-РФ в Тюменской, Кемеровской областях и в Приморском крае нами было показано, что в двух регионах Сибири (Тюменская и Кемеровская области) распространенность СГХС существенно выше – 1 на 108 человека, а в Приморском крае распространенность СГХС составила 1 на 172 человека [3,4]. Российская Федерация (РФ) – многонациональная страна со значительными географическими и климатическими различиями, поэтому дальнейшее изучение эпидемиологии СГХС в различных регионах РФ важно для понимания межрегиональных различий в бремени СГХС и ее вклада в сердечно-сосудистую смертность. С этой целью мы запланировали и провели с 2017 г. по 2019 г. исследование более крупной выборки населения РФ в когорте участников эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ из 10 регионов: Республика Карелия, г. Санкт-Петербург, Вологодская область, Ивановская область, Самарская область, Воронежская область, Оренбургская область, Омская область, Томская область и Красноярский край. Описание дизайна исследования и ис-

ходных характеристик участников исследования являются целью данной работы.

Материал и методы

Набор участников исследования

Участники исследования были отобраны из числа лиц, включенных в исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах РФ» (ЭССЕ-РФ) [5]. ЭССЕ-РФ – многоцентровое эпидемиологическое исследование, проводимое в течение 2012-2013 гг. и охватившее 12 регионов России (Владивосток, Вологда, Воронеж, Иваново, Красноярск, Оренбург, Самара, Волгоград, Санкт-Петербург, Северная Осетия [Алания], Томск, Тюмень), различающихся климатическими, географическими, экономическими и демографическими характеристиками. В 2014 г. к исследованию присоединился регион Кемерово, в 2017 г. – Республика Карелия, Омская область, Краснодарский край и Рязанская область. Для ЭССЕ-РФ случайным образом было отобрано из каждого региона около 1600 человек в возрасте 25-64 лет. При прямом контакте на каждого участника исследования заполнялись опросники. У всех участников исследования проводилось взятие крови, был измерен уровень ХС ЛПНП. Все анализы крови проводились в сертифицированной центральной лаборатории с использованием автоматического биохимического анализатора крови ARCHITECT c8000 и диагностических наборов (Abbott). Все испытуемые были опрошены по поводу приема статинов и других гиполипидемических средств. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и предшествующий инфаркт миокарда (ИМ) были диагностированы на основании опросника Ро-

уза, либо положительного ответа пациента на вопросы, касающиеся ранее установленных диагнозов – либо ИБС, либо ИМ [5,6].

Стоит отметить, что в рамках исследования ЭССЕ-РФ лишь частично собиралась информация, необходимая для постановки диагноза СГХС, так пациенты не осматривались на наличие кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм, у них не собиралась информация об отягощенном семейном анамнезе по повышенному уровню ХС, но данные ЭССЕ-РФ позволили организовать выборку для исследования по оценке распространенности СГХС в РФ. Выборку составили участники исследования ЭССЕ-РФ, проходившего в 10 регионах РФ, соответствующих критериям включения, перечисленным ниже. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии включения

- Участие в исследовании ЭССЕ-РФ
- Уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л, но ≤ 4,9 ммоль/л на фоне терапии статинами по данным, полученным в исследовании ЭССЕ-РФ.

Методы обследования

Указанные лица приглашаются для осмотра и опроса экспертами в области диагностики СГХС. На визите каждый из участников исследования подписывает информированное согласие.

На визите, на основании данных опроса и предоставленной медицинской документации, собирается следующая информация: возраст, пол, статус курения, наличие артериальной гипертензии, история развития ИБС, инсульта, атеросклероза церебральных и периферических

артерий, показатели ХС ЛПНП, вид, объем и продолжительность гиполипидемической терапии на протяжении жизни, наличие и даты развития вторичных причин гиперлипидемии (гипотиреоз, жировая болезнь печени, билиарный цирроз, холестаз, хронический холецистит, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, сахарный диабет, синдром Кушинга, дисгаммаглобулинемия, подагра, анорексия, синдром поликистозных яичников, беременность, прием циклоспорина, прием глюкокортикостероидов, прием оральных контрацептивов). Кроме того, на визите собирается информация о семейном анамнезе развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, повышенного уровня ХС ЛПНП у родственников 1-й и 2-й степени родства. Все пациенты осматриваются на предмет наличия ксантом (ахилловых, пястных, локтевых, коленных сухожилий) и липоидной дуги роговицы. На визите производится взятие крови для последующего биобанкирования, измерения текущих уровней липидов крови, исключения вторичных форм гиперхолестеринемии (для последующего определения уровней ферментов печени, тиреотропного гормона) и генетического тестирования.

Диагноз СГХС выставляется на основании голландских критериев Dutch Lipid Clinical Network Criteria (DLCN) [7] с учетом следующих данных:

- Семейная история ранней ИБС и повышенного уровня ХС ЛПНП (> 4,9 ммоль/л) у родственников первой степени родства;
- История ранних ИБС и/или атеросклероза церебральных или периферических сосудов у пациента;
- Наличие ксантом сухожилий;

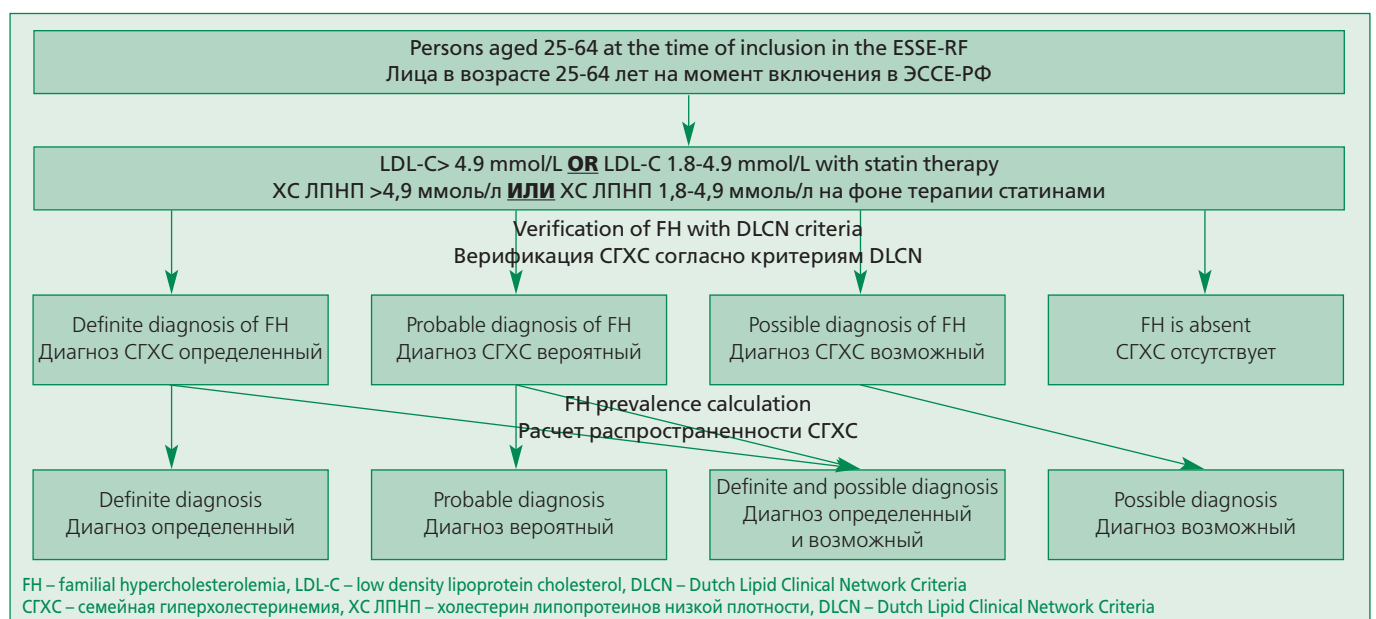


Figure 1. Study Design

Рисунок 1. Дизайн исследования

- Наличие дуги роговицы у пациента младше 45 лет;
- Уровень ХС ЛПНП у пациента и его диапазон (4,0-4,9 ммоль/л; 4,91-6,44 ммоль/л; 6,45-8,5 ммоль/л; >8,5 ммоль/л)
- Учет наличия ранее выявленного патогенного варианта генов *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*

Наличие в анамнезе ИМ, нестабильной стенокардии или реваскуляризации коронарных артерий верифицируют при наличии медицинской документации, подтверждающей вышеуказанные события и состояния. ИМ устанавливают в соответствии с третьим универсальным определением ИМ Европейского общества кардиологов (2012 г.). При отсутствии ранее перенесенных ИМ, нестабильной стенокардии или операции реваскуляризации коронарных артерий диагноз ИБС верифицируют на основании предоставленных результатов ранее проведенных обследований (положительного нагрузочного теста, данных коронароангиографии) в соответствии с современными клиническими рекомендациями по диагностике ИБС [9]. Всем пациентам без подтвержденного по данным ранее проведенного обследования диагноза ИБС проводится оценка предтестовой вероятности ИБС [9].

Наличие атеросклероза церебральных и/или периферических артерий устанавливают на основании медицинской документации, принесенной на визит участником исследования. Данные о родственниках собираются на основании медицинской документации, принесенной на визит участниками исследования, или со слов участника исследования.

Диагноз СГХС устанавливается как «определенный», если, согласно голландским критериям, общий балл будет >8, «вероятный», если общий балл составит 6-8, «возможный», если получено 3-5 баллов, и отрицательный – при получении <3 баллов.

Также все участники исследования проверяются на соответствие диагнозу СГХС по критериям Саймона Брума [7].

Молекулярно-генетическое тестирование на наличие вариантов генов *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* и определение полигенного SCORE выполняется с помощью таргетного секвенирования (Ion S5, Thermo Fisher, USA) у каждого участника исследования с определенным или вероятным диагнозом СГХС согласно голландским критериям или критериям Саймона Брума.

Всем пациентам с определенным или вероятным диагнозом СГХС согласно голландским критериям или критериям Саймона Брума проводится ультразвуковое исследование сонных, бедренных артерий и сердца.

Ультразвуковое исследование артерий проводится одним оператором в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 5-12 МГц (Samsung Medison MySono U6). Все измерения проводят в момент R-зубца на электрокардиограмме, регистрируемой во

время исследования.

При дуплексном сканировании бассейна сонных артерий на всем протяжении с обеих сторон в трех продольных сечениях, полученных прямым, латеральным и задним доступом, а также в поперечном сечении исследуются общая сонная артерия, бифуркация общей сонной артерии и внутренняя сонная артерия. При дуплексном сканировании бассейна бедренных артерий с обеих сторон в продольном сечении прямым доступом и в поперечном сечении исследуются на всем протяжении общая бедренная артерия, бифуркация общей бедренной артерии и проксимальный сегмент поверхностной бедренной артерии на протяжении 1,5 см.

Атеросклеротическую бляшку, выявленную как в сонных, так и в бедренных артериях, определяют как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интимамедиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда [10].

При оценке средней толщины комплекса интимамедиа (ТИМср) производят измерение ТИМ дальней от датчика стенки как расстояние между просветом сосуда и адвентицией с обеих сторон в продольном сечении. Измерение ТИМср осуществляют в автоматическом режиме с помощью автоматического модуля количественной оценки ТИМ в дистальной трети общей сонной (бедренной) артерии на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации.

При эхокардиографии (Samsung Medison MySono U6) оценивается максимальный и средний трансклапанный градиент давления, а также максимальная скорость трансаортального потока.

Для статистической обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). $P < 0,05$ рассматривали как критерий статистической значимости различий, данные представлены в виде медиана (25-75 процентиля). Различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц 2×2 .

Исследование поддержано независимым этическим комитетом и проводится в соответствии с Хельсинкской Декларацией и другими нормативными документами НМИЦ ПМ.

Результаты

Исходные характеристики всех участников исследования ЭССЕ-РФ и лиц, отобранных по критериям для дополнительного обследования, представлены в

Table 1. Clinical characteristics of study participants
Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования

Параметр	Обобщенные данные по 13 регионам			10 новых регионов			3 ранее обследованных региона			
	Все	Лица	Лица, принимающие с ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л статины	Все	Лица	Лица, принимающие с ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л статины	Все	Лица	Лица, принимающие с ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л статины	p* (ХС ЛПНП (статины) >4,9 ммоль/л)
Количество участников, n (%)	21338 (100)	1592 (7,5)	785 (3,7)	16360 (100)	1150 (7)	637 (3,9)	4978 (100)	442 (8,9)	148 (2,9)	-
Возраст, годы	48 (36-56)	54 (48-60)	58 (53-62)	48 (36-56)	54 (48-60)	58 (54-62)	49 (37-57)	54 (48-60)	57 (52-61)	0,063
Мужской пол, n (%)	8623 (40,4)	553 (34,7)	311 (39,7)	6590 (40,3)	395 (34,3)	238 (37,4)	2033 (40,8)	158 (35,7)	73 (49,3)	0,100
ИМТ, кг/м ²	27,8 (24,3-31,8)	29,0 (26,0-32,8)	30,4 (27,3-34,5)	27,8 (24,4-31,9)	29,0 (25,9-32,8)	30,7 (27,7-34,6)	27,6 (23,9-31,6)	29,0 (26,0-32,6)	29,0 (25,8-33,9)	0,013
Курение, n (%)	9006 (42,2)	604 (39,9)	306 (39,0)	6921 (42,3)	437 (37,1)	236 (37,1)	2085 (41,9)	177 (40,0)	70 (47,3)	0,001
АГ, n (%)	12410 (58,2)	1190 (74,7)	703 (89,7)	9247 (56,5)	853 (74,1)	579 (91,0)	3163 (63,5)	337 (76,2)	124 (83,8)	0,017
ОНМК, n (%)	427 (2,0)	45 (2,8)	60 (7,65)	341 (2,1)	37 (3,2)	45 (7,1)	86 (1,7)	8 (1,8)	15 (10,1)	0,274
СД, n (%)	1083 (5,1)	91 (5,7)	166 (21,2)	864 (5,3)	68 (5,9)	139 (21,9)	219 (4,4)	23 (5,2)	27 (18,2)	0,396
ИБС, n (%)	1831 (8,6)	187 (11,7)	264 (33,7)	1460 (8,9)	150 (13,0)	217 (34,1)	371 (7,5)	37 (8,4)	47 (31,8)	0,661
ИМ, n (%)	472 (2,2)	48 (3,0)	140 (17,9)	368 (2,2)	39 (3,4)	115 (18,1)	104 (2,1)	9 (2,0)	25 (16,9)	0,831
Прием статинов, n (%)	986 (4,62)	91 (5,7)	785 (100)	794 (4,9)	72 (6,3)	637 (100,0)	192 (3,9)	19 (4,3)	148 (100,0)	-
ОХС, ммоль/л	5,30 (4,56-6,10)	7,50 (2,10-8,00)	5,19 (4,40-5,97)	5,30 (4,57-6,11)	7,55 (7,15-8,02)	5,28 (4,50-6,02)	5,31 (4,54-6,06)	7,39 (6,97-7,88)	4,72 (4,11-5,78)	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37 (1,16-1,62)	1,43 (1,24-1,65)	1,33 (1,10-1,55)	1,33 (1,13-1,58)	1,38 (1,21-1,60)	1,31 (1,08-1,52)	1,49 (1,27-1,77)	1,55 (1,35-1,79)	1,41 (1,21-1,75)	0,000
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,31 (2,66-4,03)	5,33 (5,08-5,75)	3,10 (2,51-3,83)	3,28 (2,63-3,99)	5,33 (5,08-5,74)	3,12 (2,55-3,85)	3,44 (2,78-4,13)	5,37 (5,10-5,78)	2,97 (2,29-3,66)	0,043
ТГ, ммоль/л	1,16 (0,82-1,69)	1,65 (1,25-2,20)	1,44 (1,01-2,03)	1,17 (0,83-1,71)	1,67 (1,26-2,21)	1,48 (1,04-2,09)	1,13 (0,79-1,63)	1,62 (1,22-2,10)	1,30 (0,96-1,81)	0,007
Наследственность по ИМ, n (%)	3680 (17,2)	382 (24,0)	218 (27,8)	2802 (17,1)	278 (24,2)	178 (28,0)	878 (17,6)	104 (23,5)	40 (27,0)	0,903
Наследственность по ОНМК, n (%)	5259 (24,6)	414 (26,0)	295 (37,6)	4322 (26,4)	330 (28,7)	259 (40,7)	937 (18,8)	84 (19,0)	36 (24,3)	0,000

*Статистическая значимость различий между выборками из 10 новых и 3 ранее обследованных регионов
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда

табл. 1. Данные представлены для 10 регионов, в которых проходит обследование в настоящее время. Также для сравнения представлены данные трех регионов (Тюменская и Кемеровская области, Приморский край), в которых ранее прошло обследование по данному протоколу, и обобщенные данные для всех 13 регионов. Из 16360 участников исследования ЭССЕ-РФ в 10 регионах критериям включения в данное исследование соответствуют 1787 человек (10,9%), мужчины составляют 35,4%, из них 1150 (7%) человек имели уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л и 637 (3,9%) имели уровень ХС ЛПНП от 1,81 ммоль/л до 4,9 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии. Частота курения в этих двух подгруппах составляет 37,1%, частота АГ – 74,1% среди лиц с ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л и 91% среди лиц, находящихся на гиполипидемической терапии, данные подгруппы также различаются по частоте острого нарушения мозгового кровообращения (3,2% и 7,1%, соответственно), сахарного диабета (5,9% и 21,9%), ИБС (13% и 34,1%) и ИМ (3,4% и 18,1%). В подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л уровень общего холестерина составил 7,55 (7,15-8,02) ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) 1,67 (1,26-2,21) ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,38 (1,21-1,60) ммоль/л, а уровень ХС ЛПНП – 5,33 (5,08-5,74) ммоль/л. В подгруппе лиц, находящихся на гиполипидемической терапии, уровень общего холестерина составил 5,28 (4,50-6,02) ммоль/л, уровень ТГ – 1,48 (1,04-2,09) ммоль/л, уровень ХС ЛПВП – 1,31 (1,08-1,52) ммоль/л, а уровень ХС ЛПНП – 3,12 (2,55-3,85) ммоль/л.

При сравнении исходных когорт участников из 10 регионов против 3-х регионов, а также отобранных подгрупп в этих когортах отмечаются достоверные различия по целому ряду параметров (табл. 1), что может свидетельствовать о наличии региональных различий в распространенности СГХС.

Обсуждение

В РФ ССЗ продолжают быть ведущей причиной смертности населения. Одним из направлений для снижения смертности от ССЗ является активное выявление и лечение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. К таким пациентам относятся и пациенты с СГХС. Представленное исследование ставит целью изучить распространенность СГХС в различных регионах РФ для последующей разработки и клинико-экономической оценки национальной программы скрининга и лечения пациентов с СГХС. Исследования, проведенные среди данной группы пациентов еще до появления эффективных гиполипидемических препаратов, в частности, статинов,

показали, что без гиполипидемической терапии у мужчин с гетерозиготной формой СГХС ИБС манифестирует в среднем в возрасте 40 лет, а у женщин на 10 лет позже, и это приводит к сокращению продолжительности жизни у таких пациентов на 10-15 лет. Так, продолжительность жизни у нелеченных мужчин с гетерозиготной формой СГХС составляет 53 года, а у женщин – 62 года [1]. Напротив, эффективная гиполипидемическая терапия, проводимая с подросткового возраста, способна увеличить продолжительность жизни таких пациентов до среднепопуляционной [7]. В настоящее время всем взрослым пациентам с установленным диагнозом СГХС рекомендовано назначать терапию статинами в высокоинтенсивном режиме с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП [7,8]. В случае если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов уровень ХС ЛПНП остается > 2,5 ммоль/л при отсутствии ССЗ или выше 1,5 ммоль/л при наличии ССЗ атеросклеротического генеза, рекомендуется назначать эзетимиб 10 мг/сут и/или ингибитор PCSK9 в комбинации со статинами. При недостижении целевых значений ХС ЛПНП на тройной гиполипидемической терапии возможно дополнительное проведение процедур ЛПНП-афереза [8].

Заключение

Анализ клинических данных участников исследования ЭССЕ-РФ показывает, что у более 10% лиц требуется проведение дополнительного обследования с целью верификации диагноза СГХС, при этом возможны региональные различия в распространенности СГХС. Представленное исследование ставит целью изучить распространенность СГХС в различных регионах РФ для последующей разработки и клинико-экономической оценки национальной программы скрининга и лечения пациентов с СГХС, так как ранняя постановка диагноза и достижения целевых значений ХС ЛПНП – залог снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Financing: The study has financial support from Amgen grant No. 266909.

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств гранта компании Амджен №266909

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. Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics *Ter Arkh.* 2009;81(9):23-8 (In Russ.) [Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический Архив.* 2009;81(9):23-8].
 2. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016461. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016461.
 3. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoSOne.* 2017;12(7):e0181148. DOI:10.1371/journal.pone.0181148.
 4. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *Atherosclerosis.* 2017;263:e184-e185.
 5. Boitsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;6:25-34 (In Russ.) [Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шлякхто Е.В., и др. 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. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
 7. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1016/j.rec.2017.01.002.
 8. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A. et al. Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis I Dislipidemii.* 2016;4:21-9 (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2016;4:21-9].
 9. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296.
 10. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. DOI: 10.1159/000343145.
 11. Sakaguchi M., Kitagawa K., Nagai Y., et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(3):367-71. DOI:10.1016/s0301-5629(02)00743-3.
- About the Authors:*
- Alexey N. Meshkov** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
- Alexandra I. Ershova** – MD, PhD, Head of Laboratory of Clinomics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
- Svetlana A. Shalnova** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
- Asiat S. Alieva** – MD, PhD, Head of Centre of Atherosclerosis and Lipid Disorders, Almazov National Medical Research Center
- Stepan S. Bazhan** – MD, PhD, Cardiologist, Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
- Olga L. Barbarash** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
- Dmitry Y. Bogdanov** – MD, Cardiologist, Vladivostok Clinical Hospital №1
- Inna A. Viktorova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Omsk State Medical University
- Yurii I. Grinshtein** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voyno-Yasenetsky
- Dmitry V. Duplyakov** – MD, PhD, Professor, Deputy Director, Samara Regional Cardiology Center
- Olga N. Kalachikova** – MD, PhD (in Economic), Deputy Director, Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences
- Anna V. Kontsevaya** – MD, PhD, Deputy Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
- Roman A. Libis** – MD, PhD, Head of Chair of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University
- Irina V. Medvedeva** – MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Rector, Tyumen State Medical University
- Vera A. Nevzorova** – MD, PhD, Professor, Director of Institute of Therapy and Diagnostic Tool, Pacific State Medical University
- Natalia N. Prishchepa** – MD, PhD, Head of the Center for Medical Prevention, Petrozavodsk City Polyclinic №1
- Oksana P. Rotar** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Non-Communicable Diseases, Almazov National Medical Research Center
- Сведения об авторах:*
- Мешков Алексей Николаевич** – к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ
- Ершова Александра Игоревна** – к.м.н., руководитель лаборатории Клиномики, НМИЦ ТПМ
- Шальнова Светлана Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ
- Алиева Асият Сайгидовна** – к.м.н., руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, НМИЦ им. В. А. Алмазова
- Бажан Степан Сергеевич** – к.м.н., врач-кардиолог, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
- Барбараш Ольга Леонидовна** – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
- Богданов Дмитрий Юрьевич** – врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Владивостокская клиническая больница №1
- Викторова Инна Анатольевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, Омский ГМУ
- Гринштейн Юрий Исаевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, КрасГМУ
- Дупляков Дмитрий Викторович** – д.м.н., профессор, зам. главного врача, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова
- Калачикова Ольга Николаевна** – к.э.н., заместитель директора по научной работе, заведующий отделом исследования уровня и образа жизни населения, Вологодский научный центр РАН
- Концевая Анна Васильевна** – д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ТПМ
- Либис Роман Аронович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Оренбургский ГМУ
- Медведева Ирина Васильевна** – д.м.н., профессор, академик РАН, ректор Тюменского ГМУ
- Невзорова Вера Афанасьевна** – д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет
- Прищепа Наталья Николаевна** – зав. центром медицинской профилактики, Городская поликлиника №1 (Республики Карелия)

Victoria N. Serebryakova – MD, PhD, Head of Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Technology Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Irina A. Trubacheva – MD, PhD, Head of Department of Population Cardiology, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Tatyana M. Chernykh – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Elena A. Shutemova – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy and General Practice, Ivanovo State Medical Academy

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

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center of Cardiology

Ротарь Оксана Петровна – д.м.н., гл.н.с., лаборатория эпидемиологии неинфекционных заболеваний, НМИЦ им. В. А. Алмазова

Серебрякова Виктория Николаевна – к.м.н., руководитель лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., зав. отделением популяционной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН

Черных Татьяна Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Шутемова Елена Алексеевна – д.м.н. профессор, кафедра терапии и общей врачебной практики, ИвГМА

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр.РАН, директор НМИЦ ТПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НМИЦ кардиологии

Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Алексей Эдуардович Никитин, Евгений Евгеньевич Аверин*, Денис Евгеньевич Рожков, Алексей Викторович Созыкин, Гульнара Анатольевна Проценко

Центральная клиническая больница Российской академии наук
Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А

Цель. Изучить влияние применения ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кexинового типа 9 (PCSK9) – алирокумаба на показатели липидного обмена у пациентов, получающих вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и которым требуется усиление гиполипидемической терапии.

Материал и методы. В исследование включено 49 пациентов (возраст $61,53 \pm 1,14$ лет; 31 [63,3%] мужчина), принимающих алирокумаб, которые не достигали целевых концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), несмотря на проводимую оптимальную гиполипидемическую терапию. У всех пациентов оценивали исходный уровень липидов, а также их динамику после последующих инъекций.

Результаты. Уровень ХС ЛПНП статистически значимо снизился после первой инъекции по сравнению с исходным уровнем с $2,92 \pm 0,22$ до $1,65 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,001$; $\Delta 45,31 \pm 3,61\%$), а в среднем за время наблюдения – до $1,74 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,001$; $\Delta 41,52 \pm 2,69\%$ относительно исходного уровня). Изменение концентрации ХС ЛПНП между инъекциями не выявило статистически значимых различий ($p = 0,141$). Выявлена прямая сильная статистически значимая корреляция между концентрациями ХС ЛПНП после первой инъекции и среднеарифметическими значениями, зафиксированными в течение всего срока наблюдения ($r = 0,958$, $p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что применение ингибиторов PCSK9 у пациентов, которым необходима вторичная профилактика ССЗ, демонстрирует дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП уже после первой инъекции. Почти половина пациентов смогли достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Сохранение эффекта за время наблюдения свидетельствует об отсутствии необходимости постоянного мониторинга параметров липидного обмена при назначении такой терапии.

Ключевые слова: атеросклероз, вторичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, целевой уровень, холестерин липопротеинов низкой плотности, ингибиторы PCSK9, алирокумаб.

Для цитирования: Никитин А.Э., Аверин Е.Е., Рожков Д.Е., Созыкин А.В., Проценко Г.А. Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):33-39. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-06

Alirocumab Administration Experience to Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol Target Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

Alexey E. Nikitin, Evgeny E. Averin*, Denis E. Rozhkov, Alexey V. Sozykin, Gulnara A. Prochenko
Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. Litovskiy bulvar 1A, Moscow, 117593 Russia

Aim. To study the effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, alirocumab, on lipid levels in patients who receive secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD) and require enhanced lipid-lowering therapy.

Material and methods. The study included 49 patients (aged of 61.53 ± 1.14 years; 31 [63.3%] men) receiving alirocumab who did not reach the target low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations despite the ongoing optimal lipid-lowering therapy. In all patients, the initial level of lipids was evaluated, as well as their parameters after subsequent alirocumab injections.

Results. LDL-C serum level significantly decreased after the first injection compared to the initial level from 2.92 ± 0.22 to 1.65 ± 0.19 mmol/L ($p < 0.001$; $\Delta 45.31 \pm 3.61\%$) and down to 1.74 ± 0.17 mmol/L for the entire study period ($p < 0.001$; $\Delta 41.52 \pm 2.69\%$). The change in LDL-C level between injections did not show statistically significant differences ($p = 0.141$). A direct strong statistically significant correlation between the LDL-C level after the first injection and its average values for the entire observation period was found ($r = 0.958$, $p < 0.001$).

Conclusion. The results of the study indicate that the PCSK9 inhibitor, alirocumab, in patients who need secondary prevention of CVD shows a significant additional decrease in the concentration of LDL-C after the first injection. At the same time, approximately half of the patients were able to achieve the recommended levels of LDL-C. The persistence of the achieved low LDL-C levels over time demonstrated that the average concentration of LDL-C during the observation corresponded to the values after the first injection. This finding shows that there is no need for constant monitoring of lipid metabolism parameters when prescribing such therapy.

Keywords: atherosclerosis, secondary prevention, cardiovascular disease, target level, low density lipoprotein cholesterol, PCSK9 inhibitors, alirocumab.

For citation: Nikitin A.E., Averin E.E., Rozhkov D.E., Sozykin A.V., Prochenko G.A. Alirocumab Administration Experience to Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol Target Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):33-39. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-06

Несмотря на достижения современной медицины, по данным Всемирной Организации Здравоохранения сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости трудоспособного населения развитых и развивающихся стран мира. Наблюдения показывают, что данные заболевания имеют высокую распространенность, в том числе, и среди группы экономически активного населения, которое является основой экономики во многих государствах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации по настоящее время остается на первой позиции в структуре смертности [1,2].

Ученые наблюдают увеличение распространенности ССЗ, патогенетической основой которых во многих случаях является атеросклероз, прогрессирующий под воздействием ряда факторов, в том числе, и липидного обмена. Общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – самые значимые показатели липидного обмена, которые являются общепризнанными факторами риска развития ССЗ [3-5].

По данным европейских ученых экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний составляет в странах Евросоюза приблизительно €169 млрд ежегодно, причем, 62% этих расходов непосредственно связаны с системой здравоохранения. На 1000 человек теряются 2,4 рабочих года по причине смертности, и 591 день – по причине заболеваемости. Существуют данные, что уход за больными, осуществляемый его родственниками и друзьями, также оценивается в потери на уровне €29 млрд ежегодно [6-12].

Учитывая высокое социально-экономическое значение ССЗ (в Российской Федерации, например, экономический ущерб от ССЗ оценивается на уровне около 3% валового внутреннего продукта [5]), проблема эффективной коррекции установленных факторов риска является одной из ключевых в профилактике ССЗ.

В связи с необходимостью иметь ориентиры для адекватного использования лекарственной коррекции липидов предлагались целевые уровни ХС ЛПНП, дифференцированные по различным уровням относительного сердечно-сосудистого риска. По мере поступления новых клинических данных целевые уровни ХС ЛПНП значительно менялись в течение последних лет. Так, Европейское общество кардиологов (ESC) в 2016 г. для пациентов с очень высоким риском рекомендовало концентрацию <1,8 ммоль/л [13], в 2017 г. такие же целевые уровни были опубликованы в рекомендациях Российского кардиологического общества [5]. Также в 2017 г. Национальное общество по изучению атеросклероза одним из первых предложило в качестве рекомендации более строгие значе-

ния – <1,5 ммоль/л [14], и уже в 2019 г. в обновленных рекомендациях ESC было установлено целевое значение ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л [15].

В качестве медикаментозных средств для достижения целевых уровней ХС ЛПНП ведущими профессиональными сообществами рекомендуется использовать широко применяемые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы – статины и ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), а также относительно новый класс веществ – моноклональные антитела, являющиеся ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [4,5,14,16,17]. Основным механизмом влияния ингибиторов PCSK9, которые являются моноклональными антителами к данному белку, является специфическое связывание их с указанной молекулой, что предотвращает деградацию ЛПНП-рецептора [18].

Значительное количество проведенных клинических исследований показали высокую эффективность относящихся к данному классу препаратов алирокумаб (ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II) и эволокумаб (DESCARTES, RUTHERFORD-2, TESLA, OSLER, MENDEL-2, LA PLACE-2, FOURIER) [19].

Несмотря на известные и регулярно пересматриваемые ведущими профессиональными сообществами рекомендованные цели медикаментозной коррекции обмена липидов у пациентов с целью профилактики ССЗ [4,5,15], существует значительная часть пациентов, которые таких целей не достигают [20-24].

Так, например, по данным исследования EUROASPIRE III 53,2% обследованных из Российской Федерации имели повышенный уровень ОХ [25], а по данным исследования EURICA среди европейцев с дислипидемией только 74,4% получали лечение, при этом только 41,2% пациентов достигали целевых уровней ОХ и ХС ЛПНП [26].

Цель исследования: изучить влияние применения ингибиторов PCSK9 на показатели липидного обмена у пациентов, которым требуется усиление гиполипидемической терапии, в рамках вторичной профилактики ССЗ.

Материал и методы

Для оценки эффективности влияния ингибиторов PCSK9 на параметры липидного обмена у пациентов, которым необходимо усиление гиполипидемической терапии, было инициировано наблюдательное исследование. В исследование включались мужчины и женщины старше 40 лет, которым требовалась вторичная профилактика ССЗ и которые не достигали целевых концентраций ХС ЛПНП, рекомендованных ESC

(2019 г.) [15], несмотря на проводимую оптимальную гиполипидемическую терапию. Пациентам при амбулаторном наблюдении врачом-кардиологом ЦКБ РАН в дополнение к стандартной гиполипидемической терапии рекомендовалось лечение препаратом алирокумаба. В исследование и последующий анализ были включены пациенты (n=49), принимавшие алирокумаб и проходившие исследование лабораторных параметров накануне очередной инъекции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Среди всех наблюдаемых случаев в 12,2% (n=6) алирокумаб принимался в дозировке 75 мг 1 р/2 нед, в 36,7% (n=18) в дозировке 150 мг 1р/2 нед и в 51,0% (n=25) по 300 мг 1р/4 нед.

У 49 (100%) пациентов параметры были зафиксированы при втором посещении (непосредственно перед 2-й инъекцией), у 83,7% (n=41) – перед 3-й инъекцией, у 63,3% (n=31) – непосредственно перед 4-й инъекцией и у 32,7% (n=16) – перед 5-й инъекцией алирокумаба.

Количественные показатели представлены в виде сравнения средних величин ± стандартная ошибка среднего с использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости изменения параметров в динамике использовался расчет t-критерия для парных выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные параметры сопоставлялись с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $\chi^2 < 0,05$. Тесноту взаимосвязи отдельных показателей оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для ряда параметров проводился анализ отношения шансов (ОШ, odds ratio) с использованием стандартной методики и указанием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для обработки данных использовался статистический пакет SPSS 20.0 (IBM, США).

Результаты

Анализу были подвергнуты 49 случаев приема пациентами ингибитора PCSK9 (алирокумаб). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В части случаев у пациентов имелась подтвержденная семейная гиперхолестеринемия (табл. 1), причем, у 2% (n=1) – гомозиготная форма (мутация гена, кодирующего ApoB), а у 26,5% (n=13) – гетерозиготная форма с подтвержденной мутацией в гене, кодирующем ЛПНП-рецептор. У 18,4% (n=9) была зафиксирована непереносимость статинов в виде миалгий, что потребовало уменьшения дозы или полной отмены приема статинов. У большинства пациентов ранее был установлен диагноз ишемической болезни сердца, почти половина имели в анамнезе инфаркт миокарда,

часть перенесли операции маммарно-/аортокоронарное шунтирование или чрескожные коронарные вмешательства со стентированием, причем, у 34,7% (n=12) было два и более различных вмешательств. Атеросклеротические бляшки в артериях нижних конечностей регистрировались в 73,5% (n=36), а в брахиоцефальных артериях – в 95,9% (n=47), средняя величина стеноза брахиоцефальных артерий составляла $43,88 \pm 3,13\%$.

Большинство пациентов принимали статины, из них 51% (n=25) – розувастатин, 32,6% (n=16) – аторвастатин и 4,1% (n=2) – питавастатин. Высокие дозы статинов принимали 73,5% (n=36) пациентов. У 59,2% пациентов (n=29) имел место прием эзетимиба в дозировке 10 мг.

Сравнение эффективности различных дозировок и режимов приема ингибиторов PCSK9 не входило в цели настоящего исследования и не представлено в данной статье. Ряд других важных параметров, таких как уровень глюкозы, АЛТ, АСТ, КФК, СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI, концентрации электролитов плазмы крови – калия и натрия – мониторировался за время наблюдения за пациентами, однако анализ данных элементов гомеостаза не входил в цели настоящего исследования, поэтому не представлен в данной статье.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	61,5±1,1
Мужчины, n (%)	31 (63,3)
Семейная гиперхолестеринемия, n (%)	14 (28,6)
ИБС, n (%) в т.ч.	42 (85,7)
ИМ в анамнезе	23 (46,9)
МКШ/АКШ в анамнезе	12 (24,5)
ЧКВ в анамнезе	33 (67,3)
АГ, n (%)	42 (85,7)
СД 2 типа, n (%)	6 (12,2)
НТГ, n (%)	8 (16,3)
ОНМК, n (%)	7 (14,3)
ТИА, n (%)	2 (4,1)
Статины, n (%)	43 (87,8)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, МКШ – маммарно-коронарное шунтирование, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака	

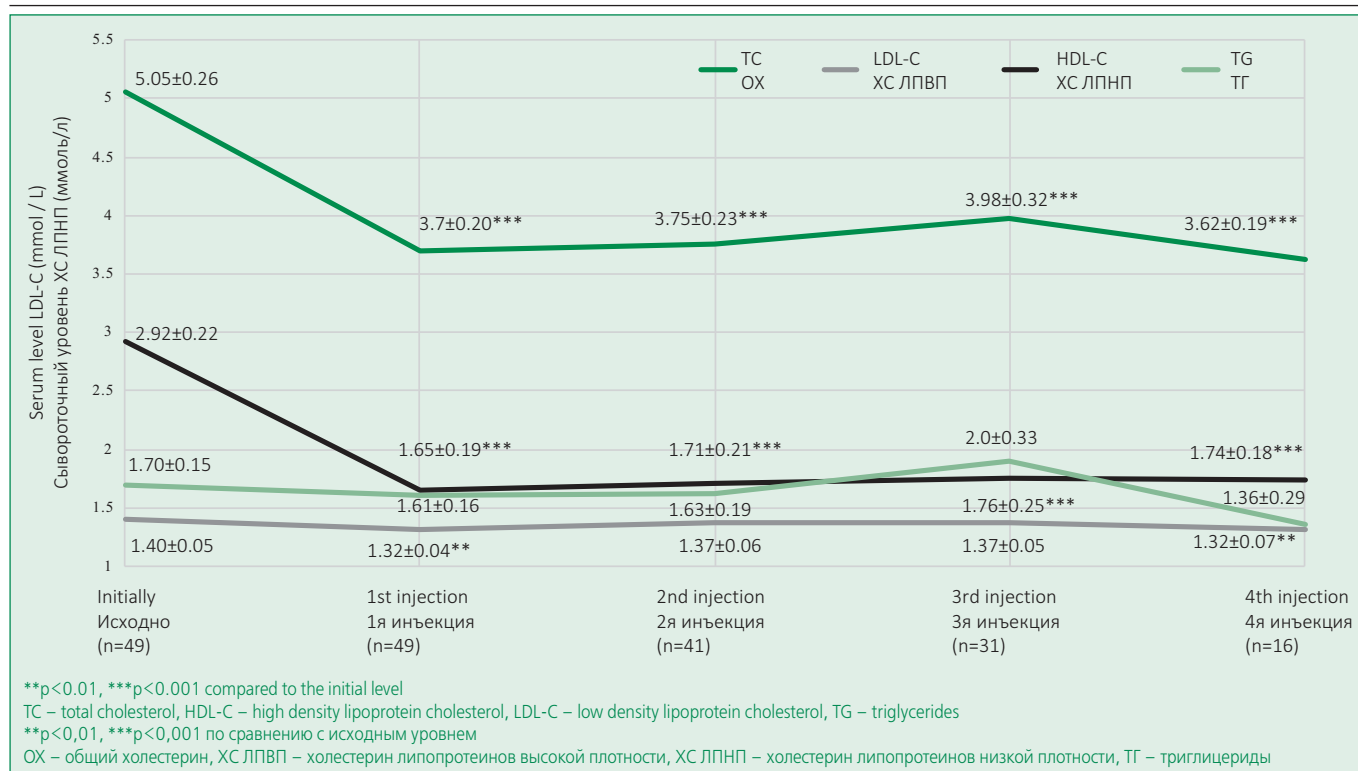


Figure 1. Change in lipid levels during the study
Рисунок 1. Динамика уровней липидов за время исследования

За время наблюдения уровень ОХ статистически значимо снизился – с $5,05 \pm 0,26$ до $3,82 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,001$), ХС ЛПВП – с $1,40 \pm 0,05$ до $1,35 \pm 0,04$ ммоль/л ($p = 0,06$), ХС ЛПНП – с $2,92 \pm 0,22$ до $1,74 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ – с $1,7 \pm 0,15$ до $1,67 \pm 0,16$ ммоль/л ($p = 0,649$). Уровень ХС ЛПНП снизился по отношению к исходному уровню на $45,3 \pm 3,6\%$ после первой инъекции и на $41,5 \pm 2,7\%$ – в среднем за время наблюдения. Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП после первой инъекции, составила 49,0% ($n = 24$), а на протяжении всего исследования – 44,9% ($n = 22$). Динамика уровней липидов по визитам представлена на рис. 1.

Выявлена прямая сильная статистически значимая корреляция между уровнем ХС ЛПНП после первой инъекции и среднеарифметическими значениями за время всего срока наблюдения ($r = 0,958$; $p < 0,001$). При этом снижение концентрации ХС ЛПНП также имело прямую сильную статистически значимую корреляцию, как при оценке абсолютных значений ($r = 0,865$; $p < 0,001$), так и при сравнении относительной динамики ($r = 0,773$; $p < 0,001$). При этом количество пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП после первой инъекции, также имело статистически значимую сильную прямую корреляцию с частотой достижения целевых уровней ХС ЛПНП за весь период наблюдения ($r = 0,703$; $p < 0,001$).

В табл. 2 представлена частота достижения целевых уровней ХС ЛПНП после первой инъекции в зависимости от режима применения алирокумаба.

В группе, достигшей целевого уровня ХС ЛПНП, было 40,9% ($n = 9$) мужчин, а в группе, не достигшей этого уровня – 81,5% ($n = 22$), $\chi^2 = 0,004$. Отношение шансов для данной зависимости составило 0,157 (95% ДИ 0,043-0,572).

Среди пациентов, у которых средние концентрации ХС ЛПНП за время наблюдения находились в рекомендуемых границах, 54,5% ($n = 12$) имели атеросклероз артерий нижних конечностей, а среди тех, у кого они находились вне рекомендованных пределов – атеросклероз артерий нижних конечностей имели 88,9% ($n = 24$), $\chi^2 = 0,008$. ОШ составило 0,150 (95% ДИ 0,035-0,649).

Не было выявлено статистически значимых различий в группах, достигших и не достигших целевых уровней ХС ЛПНП по количеству пациентов с семейной гиперхолестеринемией ($\chi^2 = 0,311$), артериальной гипертензией ($\chi^2 = 0,086$), верифицированной ишемической болезнью сердца ($\chi^2 = 0,133$), ранее перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2 = 0,147$), чрескожными коронарными вмешательствами ($\chi^2 = 0,422$) и операциями коронарного шунтирования ($\chi^2 = 0,103$), сахарным диабетом ($\chi^2 = 0,240$). Частота наличия атеросклероза брахиоцефальных артерий ($\chi^2 = 0,196$), факт лечения статинами ($\chi^2 = 0,148$), прием высоко-

Table 2. Frequency of achieving target low density lipoprotein cholesterol levels after the 1st injection, depending on the regimen of alirocumab

Таблица 2. Частота достижения целевых уровней ХС ЛПНП после 1-й инъекции в зависимости от режима применения алирокумаба

Режим применения алирокумаба	Достигли целевого уровня ХС ЛПНП (n=22)	Не достигли целевого уровня ХС ЛПНП (n=27)
75 мг 1 р/2 нед, n (%)	3 (13,6)	3 (11,1)
150 мг 1 р/2 нед, n (%)	13 (59,1)	5 (18,5)
300 мг 1 р/4 нед, n (%)	6 (27,3)	19 (70,4)

LDL – low density lipoprotein
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

интенсивной дозы статина ($\chi^2=0,151$) и прием эзетимиба ($\chi^2=0,380$) также статистически значимо не различалась в изучаемых группах.

Обсуждение

Было проведено изучение влияния PCSK9 на показатели обмена холестерина как одного из способов дополнительного воздействия на липидный обмен при профилактике ССЗ, как в качестве монотерапии при невозможности использования стандартных препаратов, так и в сочетании со статинами, с которыми они дают максимальный синергетический эффект, исходя из патогенетических механизмов.

У пациентов, получавших вторичную профилактику ССЗ, ожидаемый эффект зафиксирован после первой инъекции – статистически значимое снижение уровней ОХ и ХС ЛПНП, соответствующее данным других работ [27]. Также обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение ХС ЛПНП на фоне начала терапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб).

Оценка динамики липидного обмена за время исследования свидетельствовала о стабильности наблю-

даемых параметров. Не выявило статистически значимых изменений уровней липидов между инъекциями, кроме различия в средних концентрациях уровня ОХ, который статистически незначимо вырос на $0,26 \pm 0,1$ ммоль/л. Последнее, скорее всего, явилось артефактом, связанным с размером выборки для данного параметра ($n=31$), и не имел обособленного клинического значения.

Наибольший интерес представляет анализ динамики, сравнивающий исходные параметры и тот средний уровень, который регистрируется на протяжении лечения, так как именно данный аспект отражает то лекарственное воздействие, которое ожидается в клинической практике. В нашем исследовании мы получили статистически значимое снижение ОХ и ХС ЛПНП, так, ХС ЛПНП снизился на $41,5 \pm 18,9\%$ в течение периода исследования (рис. 2). Целевых уровней ХС ЛПНП достигли 44,9% пациентов, получавших вторичную профилактику.

Были выявлены факторы, статистически значимо различающиеся для пациентов, достигших и не достигших целевых концентраций ХС ЛПНП на фоне те-

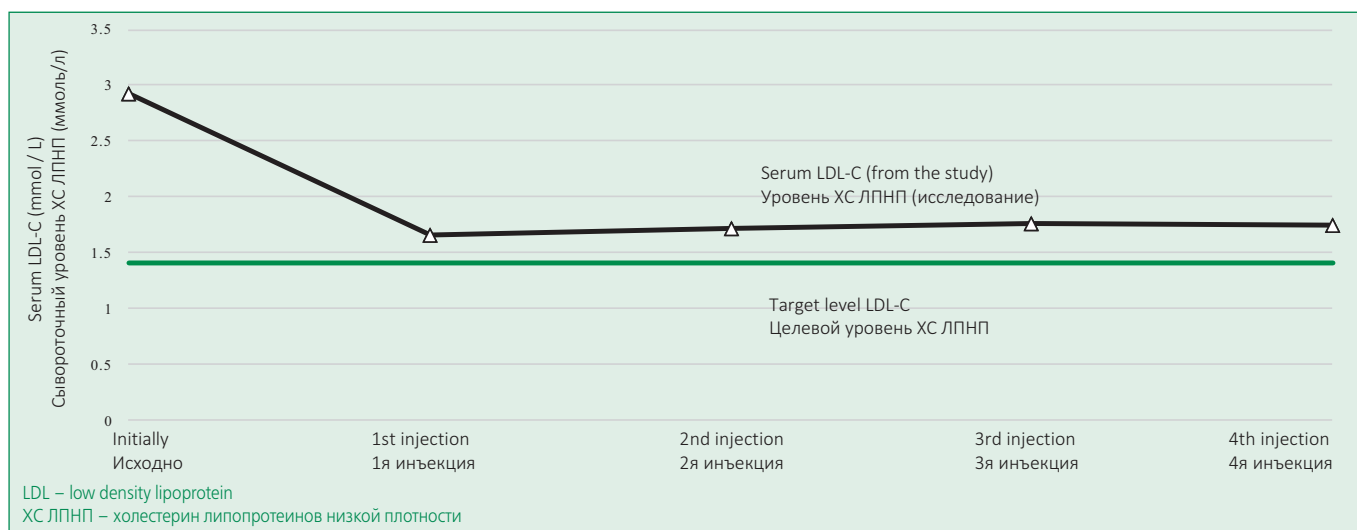


Figure 2. Change in the average levels of low density lipoprotein cholesterol during the study compared to the target level (ESC, 2019)

Рисунок 2. Динамика средних уровней ХС ЛПНП за время исследования в сравнении с целевым уровнем (ESC, 2019)

рапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб). К таким факторам для нашей группы можно отнести мужской пол (отношение шансов 0,157; 95% ДИ 0,043-0,572) и наличие атеросклероза артерий нижних конечностей (ОШ 0,150; 95% ДИ 0,035-0,649).

Отсутствие значительных отличий между состоянием липидного обмена после 1-й инъекции и по результатам оценки средних параметров, наблюдаемых за время исследования, свидетельствует о стабильности изучаемых параметров с течением времени и указывает на отсутствие необходимости длительного мониторинга данных параметров, в связи с чем достаточно контрольного определения показателей липидного обмена до очередной инъекции.

Заключение

Полученные результаты при применении ингибитора PCSK9 (алирокумаб) у пациентов, которым необходима вторичная профилактика ССЗ, демонстри-

руют дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП уже после 1-й инъекции в среднем на $45,31 \pm 3,61\%$, при этом в 49,0% пациентов смогли достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Продемонстрировано сохранение достигнутых уровней ХС ЛПНП за время наблюдения, что свидетельствует об отсутствии необходимости постоянного мониторинга параметров липидного обмена. Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность данной терапии, остается значительная часть пациентов, которые не достигли целевых уровней ХС ЛПНП, что требует проведения дополнительных исследований.

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. World Health Organization. The Global Burden of Disease. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. New European Guidelines for Hypertension: A Focus on Combination Therapy. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;4(37):5-11 (In Russ.) [Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Новые европейские рекомендации по артериальной гипертензии: акцент на комбинированную терапию. *Медицинский Алфавит*. 2018;4(37):5-11].
3. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
5. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
6. Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A., et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehi733.
7. Gordienko A.V., Nikitin A.E., Yakovlev V.V. Features of disorders of lipid-cholesterol metabolism at young and middle-aged men with primary recurrent myocardial infarction. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii*. 2009;3(27):7-10 (In Russ.) [Гордиенко А.В., Никитин А.Э., Яковлев В.В. Особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2009;3(27):7-10].
8. Averin E.E. Rehabilitation of cardiac patients: Socio-legal aspects. *Vrach*. 2010;7:19-22 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач*. 2010;7:19-22].
9. Averin E.E. Social rehabilitation opportunities. *V Mire Nauchnih Otkritiy*. 2010;3:4(9):130 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Социальные возможности реабилитации. *В Мире Научных Открытий*. 2010;3:4(9):130].
10. Averin E.E. Socially significant differences in the rehabilitation of cardiac surgery centers. *V Mire Nauchnih Otkritiy*. 2010;3:4(9):131 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. *В Мире Научных Открытий*. 2010;3:4(9):131].
11. Averin E.E. Cardiac Surgery: Psychological, Social and Legal Aspects of Rehabilitation. *CardioSomatika*. 2011;S1:3-4 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Кардиохирургические пациенты: психологические, социальные и правовые аспекты реабилитации. *КардиоСоматика*. 2011;S1:3-4].
12. Averin E.E., Lopatin Y.M., Delaru V.V. Rehabilitation of cardiosurgical patients in Russia: medical, social, psychological and legal aspects. *Heart Failure Journal*. 2012;13(1):40-5 (In Russ.) [Аверин Е.Е., Лопатин Ю.М., Делару В.В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(1):40-5].
13. 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.
14. Aronov D.M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, 2017 [cited by Dec 20, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf (In Russ.) [Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения Атеросклероза. Российские рекомендации, 2017 [цитировано 20.12.2019]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf].
15. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
16. Susekov A.V., Nikitin A.E. The Past and Near Future of Statin Therapy in Russia. *Lechebnoye Delo*. 2018;3:30-7 (In Russ.) [Сусеков А.В., Никитин А.Э. Терапия статинами в России: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Лечебное Дело*. 2018;3:30-7].
17. Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., et al. The optimal choice of statin for patients with high and very high cardiovascular risk and impaired carbohydrate metabolism. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;3(32):5-11 (In Russ.) [Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., и др. Оптимальный выбор статина для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нарушениями углеводного обмена. *Медицинский Алфавит*. 2018;3(32):5-11].
18. Mullard A. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(11):817-9. DOI:10.1038/nrd3879.
19. Whayne T.F. Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(2):83-92. DOI:10.1007/s40256-015-0150-3.
20. Rozhkov D.E., Averin E.E., Nikitin A.E., et al. Features of actual state of lipid metabolism in patients after suffering cardiovascular events. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;32(3):19-28 (In Russ.) [Рожков Д.Е., Аверин Е.Е., Никитин А.Э., и др. Особенности фактического состояния липидного обмена у пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий. *Медицинский Алфавит*. 2018;32(3):19-28].
21. Nikitin A.E., Nikitin I.G., Dedov E.I., et al. Ways to optimize treatment of patients in multidisciplinary hospital: focus on state of lipid metabolism. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;32(3):29-39 (In Russ.) [Никитин А.Э., Никитин И.Г., Дедов Е.И., и др. Пути оптимизации терапии больных в многопрофильном стационаре: фокус на состояние липидного обмена. *Медицинский Алфавит*. 2018;32(3):29-39].
22. Bovtyushko P.V., Shmorgun T.S., Filippov A.E., et al. The effect of preventive measures on endothelial function in patients with arterial hypertension. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii*. 2009;40(28):148-51 (In Russ.) [Бовтушко П.В., Шморгун Т.С., Филиппов А.Е., и др. Влияние профилактических мероприятий на функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2009;40(28):148-51].
23. Alferov S.P., Svistov A.S., Nikitin A.E., et al. The relationship between myocardial perfusion indicators, the course of heart failure, and the functional class of angina pectoris in patients after acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii*. 2009;1(25):14-8 (In Russ.) [Алферов С.П., Свистов А.С., Никитин А.Э., и др. Взаимосвязь между показателями перфузии миокарда, течением ХСН и функциональным классом стенокардии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2009;1(25):14-8].

24. Shevchenko Y.L., Tyrenko V.V., Nikitin A.E., et al. A study of adrenergic innervation of the myocardium in patients with cardiac syndrome X. *Clinical Medicine*. 2001;10:14 (In Russ.) [Шевченко Ю.Л., Тиренко В.В., Никитин А.Э., и др. Исследование адренергической иннервации миокарда у больных кардиальным синдромом X. *Клиническая Медицина*. 2001;10:14].
25. Kotseva K., Wood D., DeBacker G., et al.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37. DOI:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
26. Banegas J.R., Lopez-Garcia E., Dallongeville J., et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2143-52. DOI:10.1093/eurheartj/ehr080.
27. Norata G.D., Tibolla G., Catapano A.L. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273-93. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.

About the Authors:

Alexey E. Nikitin – MD, PhD, Professor, Head Physician, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Evgeny E. Averin – MD, PhD, Professor, Head of Research and Education Center, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Denis E. Rozhkov – MD, Head of the Admission Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Alexey V. Sozykin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Interventional Radiology Diagnostic and Treatment Methods, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Gulnara A. Procenko – MD, Head of the 3rd Therapeutic Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

Никитин Алексей Эдуардович – д.м.н., профессор, главный врач, ЦКБ РАН
Аверин Евгений Евгеньевич – д.м.н., профессор, начальник научно-образовательного центра, ЦКБ РАН
Рожков Денис Евгеньевич – зав. приемным отделением, ЦКБ РАН
Созыкин Алексей Викторович – д.м.н., профессор, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ЦКБ РАН
Проценко Гульнара Анатольевна – зав. 3 терапевтическим отделением, ЦКБ РАН

Снижение эффективности варфарина в результате межлекарственного взаимодействия (клинический случай)

Николай Тихонович Ватулин^{1,2}, Геннадий Геннадьевич Тарадин^{1,2*}, Григорий Анатольевич Игнатенко¹, Екатерина Сергеевна Гасендич¹, Анастасия Владимировна Харченко¹, Ирина Борисовна Поваляева²

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
ДНР/Украина, 83000, Донецк, пр. Ильича, 16

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
ДНР/Украина, 83000, Донецк, Ленинский пр., 47

В современной клинической фармакологии одной из главных целей является обеспечение безопасной и эффективной терапии, учитывая частое назначение нескольких препаратов, нередко обладающих различным межлекарственным взаимодействием. К числу наиболее популярных антикоагулянтов относят варфарин, который наряду со своей эффективностью нередко изменяет антикоагулянтные свойства при назначении с другими препаратами и пищевыми продуктами. В статье представлен случай снижения эффективности варфарина у пациентки с митральным стенозом на фоне приема комбинированного желчегонного препарата. Компоненты данного желчегонного препарата (желчь животная сухая, экстракт чеснока сухой, экстракт крапивы сухой, уголь активированный) могли ухудшить всасываемость варфарина, увеличить кишечное усвоение витамина К и оказать негативное влияние на антикоагулянтный эффект варфарина. Ведение больных, получающих антикоагулянты, должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями. Назначение таким пациентам препаратов, в том числе многокомпонентных, без доказанной эффективности должно проводиться обязательно с учетом потенциального лекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: варфарин, антикоагулянтный эффект, межлекарственные взаимодействия, международное нормализованное отношение.

Для цитирования: Ватулин Н.Т., Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Гасендич Е.С., Харченко А.В., Поваляева И.Б. Снижение эффективности варфарина в результате межлекарственного взаимодействия (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):40-45. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-01

Decrease in Efficacy of Warfarin as a Result of Drug-Drug Interaction (Case Report)

Nikolay T. Vatutin^{1,2}, Gennadiy G. Taradin^{1,2*}, Grigoriy A. Ignatenko¹, Ekaterina S. Gasendich¹, Anastasija V. Harchenko¹, Irina B. Povaljaeva²

¹ Donetsk National Medical University named after M. Gorky. Ilyicha pr. 16, Donetsk, 83000 Donetsk People Republic/Ukraine

² Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak. Leninskij pr. 47, Donetsk, 83000 Donetsk People Republic/ Ukraine

The one of the main aims in modern clinical pharmacology is to provide safe and effective therapy considering a frequent administration of several drugs having different drug-drug interactions. Warfarin belongs to the number of popular anticoagulants which along with its efficiency not infrequently alters anticoagulant characteristics when administered with other drugs and food products. A case of a decrease in the efficacy of warfarin in a patient with mitral stenosis while taking a combined choleretic drug is presented in the article. The components of this choleretic drug (dry animal bile, dry garlic extract, dry nettle extract, activated charcoal) could impair the absorption of warfarin, increase intestinal absorption of vitamin K, and have a negative effect on the anticoagulant effect of warfarin. Management of patients receiving anticoagulants should be performed in accordance with clinical recommendations. Prescription of drugs, including multicomponent ones, without proven efficacy, for such patients should be considering the potential drug interaction.

Keywords: warfarin, anticoagulant effect, drug-drug interactions, international normalized ratio.

For citation: Vatutin N.T., Taradin G.G., Ignatenko G.A., Gasendich E.S., Harchenko A.V., Povaljaeva I.B. Decrease in Efficacy of Warfarin as a Result of Drug-Drug Interaction (Case Report). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):40-45. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): taradin@inbox.ru

Введение

В настоящее время одной из основных целей клинической фармакологии является обеспечение безопасной и эффективной фармакотерапии. Однако в ряде случаев (неэффективность монотерапии, комор-

бидная патология, необходимость воздействия на несколько звеньев патогенеза) врачи вынуждены назначать препараты нескольких групп одновременно. Так, в странах Западной Европы 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4-6 лекарств, 12% – свыше 9, а в США человек старше 65 лет ежегодно получает в среднем 10,7 новых рецептов на различные лекарственные средства [1].

Received / Поступила: 08.07.2019

Accepted / Принята в печать: 13.07.2019

При использовании комбинированной терапии наряду с ожидаемым повышением эффективности лечения заметно возрастает и риск развития побочных эффектов. Так, среди 167 больных пожилого возраста, получавших одновременно не менее 5 лекарственных средств (в среднем 8 на 1 больного), у 35% был зарегистрирован, как минимум, один нежелательный лекарственный эффект, четверть из которых пришлось устранять в условиях реанимационного отделения [2].

Одной из наиболее частых причин развития нежелательных эффектов комбинированной терапии являются межлекарственные взаимодействия. Выделяют фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие [3]. Установлено, что одновременный прием трех препаратов приводит к клинически значимым межлекарственным взаимодействиям у 6% больных, пяти – увеличивает частоту таких взаимодействий до 50%, а при приеме десяти их частота достигает 100% [4].

Варфарин относится к непрямым антикоагулянтам – веществам, угнетающим свертывающее звено гемостаза. Их прием препятствует формированию тромбов и останавливает рост уже сформированных. Механизм действия варфарина состоит в нарушении метаболизма витамина К, который служит кофактором синтеза II, VII, IX и X факторов свертывания крови [5]. История применения варфарина в клинической практике насчитывает десятки лет, однако при его использовании у части пациентов развиваются нежелательные побочные эффекты. При лечении варфарином пациентам необходим регулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО) – лабораторного теста, отражающего состояние свертывающей системы крови. Оптимальное значение МНО на фоне приема варфарина определяется индивидуально для конкретной клинической ситуации и обычно находится в диапазоне 2-3 [6, 7].

Анализ сопоставления средних доз варфарина с достижением оптимального МНО показал, что помимо больных, принимающих «средние» дозы варфарина (2,5-7,5 мг/сут), нередко встречаются пациенты, которым для поддержания терапевтического диапазона МНО достаточно не более 1,0-2,0 мг препарата [8]. Кроме того, существуют больные, у которых поддерживающая доза варфарина превышает 7,5-10 мг/сут. Не следует также забывать, что на фармакологические эффекты варфарина влияет множество факторов, в частности, рацион питания и питья, регулярность приема и правильное дозирование самого препарата, сопутствующая лекарственная терапия [8,9]. В целом принимаемые фармакологические препараты и пищевые продукты могут объяснить до 20% изменчивости дозы варфарина [10].

Однако информированность врачей и пациентов о необходимости тщательного контроля продуктов питания и приема других лекарственных средств больными, находящимися на терапии варфарина, к сожалению, крайне низка [11].

В представленном случае мы описываем наблюдение о снижении эффективности варфарина в результате лекарственного взаимодействия с комбинированным желчегонным препаратом.

Описание клинического случая

Пациентка 65 лет, госпитализирована в клинику 11.03.2019. В 2017 г. в связи с критическим митральным стенозом ревматического генеза ей было выполнено протезирование митрального клапана (МК) механическим протезом и назначен постоянный прием варфарина. О возможных рисках и особенностях терапии препаратом больная была детально проинструктирована. До момента поступления в клинику пациентка получала рекомендованную терапию варфарином (5 мг/сут) и регулярно (один раз в 2 мес) контролировала МНО, которое в последние полгода было в пределах 2,1-2,5, однако за неделю до поступления при очередном контроле МНО составило 1,4. Пациентка по совету участкового терапевта увеличила дозу варфарина до 6,25 мг/сут, но при повторном измерении МНО через 5 дней оно уменьшилось еще больше и составило 1,2. Возникла реальная угроза тромбоза протезированного МК, что и послужило причиной ее госпитализации.

Объективно: состояние удовлетворительное. Среднего роста, нормального телосложения (рост 168 см, масса тела 72 кг). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, 16 в мин, хрипов нет. Правая граница сердца – на 1 см кнаружи от правой парастеральной линии, верхняя – 2 межреберье, левая – на 1-1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, на верхушке и над проекцией МК выслушивается мелодия работы искусственного клапана, шумов нет. Частота сердечных сокращений 62 уд/мин, АД 115/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Пульсация периферических артерий сохранена. Периферических отеков нет. Физиологические оправления не нарушены.

Результаты обследования: клинические анализы крови и мочи – без изменений. По данным биохимического анализа крови: щелочная фосфатаза – 114 Ед/л (референтные значения 35-105 Ед/л). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, признаки дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу.

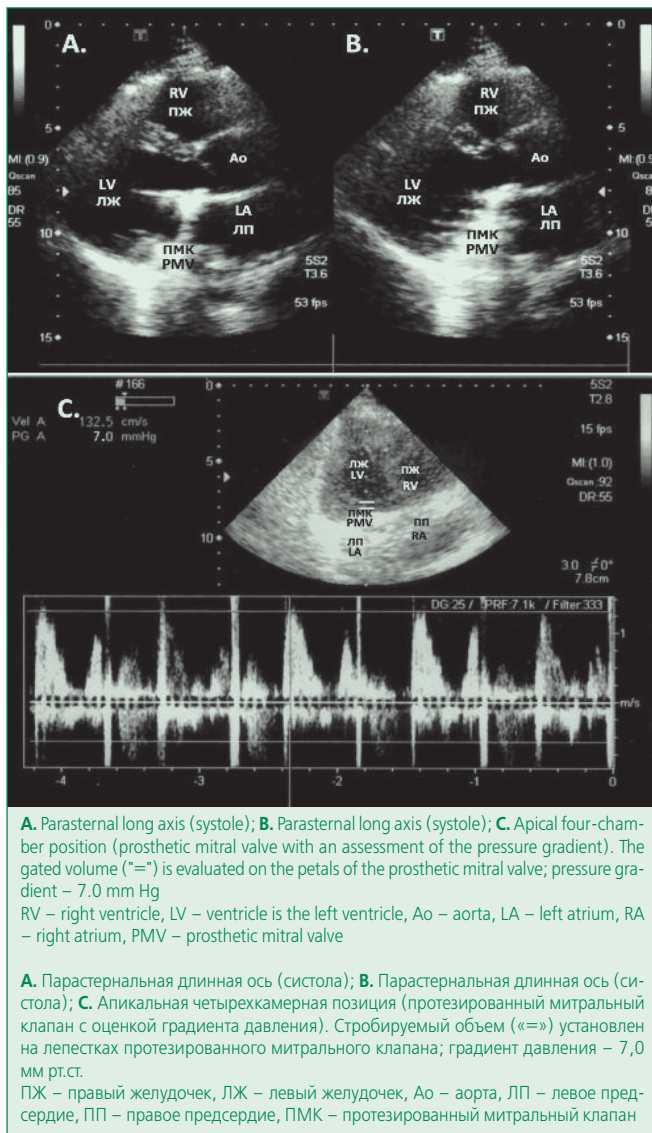


Figure 1. Echocardiogram of the patient
Рисунок 1. Эхокардиограмма пациентки

Электрокардиография. Синусовая брадикардия, ЧСС 58 уд/мин, электрическая ось сердца: -30° , PQ – 0,22", QRS – 0,06", сглажен зубец Т в отведениях V2-V3, переходная зона (R=S) в V4, RV4<RV5>RV6 (7<16>9 мм).

Эхокардиография: состояние после протезирования МК по поводу митрального стеноза IV степени. Функция протезированного МК удовлетворительная, амплитуда движения обоих лепестков достаточная (рис. 1), градиент давления на протезированном МК – 7,0 мм рт.ст. (рис. 1), отсутствует регургитация на запиравательных элементах. Диаметр аорты – 30 мм, переднезадний размер левого предсердия – 43,8 мм; диаметр правого желудочка – 21,7 мм; межжелудочковая перегородка – 9,7 мм; задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) – 9,7 мм; масса миокарда ЛЖ – 157 г; индекс массы миокарда ЛЖ – 90,23 г/м²; конечно-диастолический объем – 101,3 мл; конечно-систолический объем – 34,2 мл; ударный объем – 67,1 мл;

фракция выброса – 66,2%; фракция укорочения – 36,5%; сердечный индекс ударного объема – 38,6 мл/м²; сердечный индекс – 3,09 л/мин/м²; давление в легочной артерии – 22,3 мм рт.ст.

При опросе о возможных причинах изменения действия варфарина (вопросы касались изменения рациона питания, питьевого режима, приема новых препаратов, взаимодействующих с варфарином, смены фирмы-производителя препарата) пациентка ответила отрицательно.

При внимательном изучении амбулаторной карты было выяснено, что за 3 нед до поступления в клинику пациентка обращалась к гастроэнтерологу с жалобами на тяжесть в эпигастрии, правом подреберье, тошноту и запоры. В последующем, после осмотра, лабораторного и инструментального обследований у нее была выявлена «дискинезия желчевыводящих путей» и назначен прием комбинированного желчегонного препарата (по 2 табл. 3 р/д после еды). Так как в инструкции к варфарину не было информации о влиянии на его эффект нового препарата, пациентка начала его принимать, при этом субъективно отметила уменьшение тяжести в эпигастрии, правом подреберье, исчезновение явлений желудочной и кишечной диспепсии.

Вместе с тем при изучении состава комбинированного желчегонного препарата нами было выяснено, что в него входят желчь животная сухая (80 мг), экстракт чеснока сухой (40 мг), экстракт крапивы сухой (5 мг) и уголь активированный (25 мг) [12], которые могут снижать антикоагулянтный эффект варфарина. В связи с этим было принято решение отменить комбинированный желчегонный препарат, чтобы оценить его влияние на эффективность варфарина. Уже через три дня МНО у пациентки достигло 2,15.

В последующем при строгом соблюдении режима питания, тщательном пережевывании пищи у пациентки постепенно полностью исчезли диспепсические жалобы, а при дальнейшем контроле (вначале – еженедельном, а затем – ежемесячном) МНО на фоне приема варфарина в дозе 5 мг/сут оставалось в диапазоне 2,3-2,5.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует фактическую нейтрализацию антикоагулянтного эффекта варфарина после назначения комбинированного желчегонного препарата. В последние годы производство и потребление антикоагулянтных препаратов стремительно растет [13,14]. Варфарин, при его известных ограничениях (сложность изначального подбора дозы, необходимость постоянного мониторингирования МНО [5], изменение антикоагулянтной активности при употреблении широкого спектра пищевых продуктов и

лекарственных препаратов [15,16]) остается одним из самых популярных.

С момента внедрения варфарина в клиническую практику (1954 г.) накоплен большой клинический и научный опыт о различных аспектах препарата, эффективность которого была опробована в разных возрастных категориях при различных заболеваниях [17]. По сравнению с другими представителями класса непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) варфарин обладает наименьшей токсичностью, достаточно хорошей управляемостью и прекрасной доказательной базой [17]. Варфарин является фактически единственным препаратом, имеющим доказанный антикоагулянтный эффект при искусственных клапанах сердца [18], «клапанной фибрилляции предсердий», а также заметно превосходит другие антикоагулянты, включая новые оральные антикоагулянты, лучшей приверженностью больных к лечению (благодаря необходимости постоянного измерения МНО), наличием доступного и эффективного антидота при его передозировке [17]. Назначение варфарина не зависит от функции почек, что существенно расширяет возможности его применения.

Отмеченные достоинства варфарина определяют довольно широкую его популярность. Однако больные, использующие варфарин, должны наблюдаться с особым вниманием на предмет возможного изменения его эффективности. С учетом числа больных, принимающих варфарин, и изменения его антикоагулянтной активности под влиянием многих лекарственных препаратов и пищевых продуктов, количество случаев с измененной эффективностью этого представителя антагонистов витамина К довольно высоко. В нашем случае изменение фармакологических свойств варфарина произошло после добавления к терапии популярного и, казалось бы, «безобидного» комбинированного желчегонного препарата. Выше мы отмечали его поликомпонентный состав и считаем необходимым вкратце остановиться на всех его ингредиентах, способных так или иначе повлиять на всасываемость варфарина в желудочно-кишечном тракте и/или снизить эффективность этого антикоагулянта.

Уголь активированный (25 мг/табл.), принимаемый даже в незначительных количествах, может снижать всасывание любого препарата, а также адсорбировать лекарственное средство, имеющее печенокишечную циркуляцию.

Экстракт чеснока сухой (40 мг/табл.) обладает широким спектром эффектов, включая антибактериальную, противогрибковую, желчегонную, противовоспалительную активность, влияние на липидный обмен, проницаемость и тонус сосудистой стенки.

Проведенные исследования, посвященные фармакокинетике варфарина при одновременном назначе-

нии лекарственных трав, не выявили существенных изменений параметров абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации этого антикоагулянта в комбинации с чесноком [19,20].

Есть сведения, что препараты, содержащие чеснок, препятствуют агрегации и адгезии тромбоцитов [21]. Эффекты чеснока обусловлены подавлением продукции тромбоксана- A_2 , которое развивается как результат прямой, неконкурентной ингибиции активности циклооксигеназ [7,21]. Что касается усиления антикоагулянтной активности, то к настоящему времени нет доказательств потенцирования основного эффекта варфарина. Вероятно, происходит суммация антикоагулянтного эффекта варфарина и влияния чеснока на метаболические процессы, задействованные в системе гемостаза. К 2016 г. в литературе имелось 22 сообщения о взаимодействии чеснока и варфарина, причем, как отмечают авторы обзора Р.М. Leite с соавт. [7], чеснок действует на несколько звеньев гемостаза, в частности: ингибирует агрегацию тромбоцитов, а также CYP3A4, усиливая метаболизм варфарина. В исследовании М.И. Mohammed Abdul с соавт. [22] не отмечено изменений МНО, как и других параметров фармакодинамики варфарина при одновременном его назначении с чесноком. В общем, препараты чеснока, скорее, обладают проантикоагулянтной активностью [7,23].

Экстракт крапивы сухой (5 мг/табл.) обладает желчегонным, кровоостанавливающим, противовоспалительным действием, способствует заживлению ран и снижению уровня сахара крови [12]. В листьях двудомной крапивы, кроме высокого содержания витамина А (около 5000 МЕ в 100 г необработанных листьев), имеется витамин К – эффективный антидот варфарина [24,25]: в 100 г сухих листьев крапивы содержится 0,16-0,64 мг витамина К [25]. В недавно опубликованном исследовании R. Dhoubi с соавт. [26] о различных фармакологических особенностях двудомной крапивы отмечается, что растение обладает вазодилатирующей и антитромбоцитарной активностью.

Желчь животная сухая (80 мг/табл.). Нам не удалось найти детальной информации о влиянии экзогенно назначаемой желчи животного происхождения на эффективность варфарина. Есть сведения, что витамин К (антагонист варфарина), как и все жирорастворимые витамины, усваивается вместе с алиментарными жирами, что требует присутствия желчных солей и панкреатического сока для адекватного поглощения из пищеварительного тракта. Поглощение витамина К зависит от его включения в смешанные мицеллы, и для оптимального образования этих мицеллярных структур требуется наличие как желчи, так и панкреатического сока [27]. Не исключено, что со-

держась в препарате желчь способствовала лучшему усвоению липофильного витамина К. Оказывало ли это влияние на эффективность варфарина и если да, то в какой степени – неизвестно.

Таким образом, проведенный нами литературный обзор позволяет предположить вероятные механизмы снижения эффективности варфарина, наблюдавшиеся у нашей пациентки. Прием комбинированного желчегонного препарата (6 табл./сут) мог привести к снижению всасывания варфарина за счет его адсорбции активированным углем. Кроме того, содержащийся в сухих листьях двудомной крапивы витамин К мог выступать в качестве антагониста антикоагулянтного эффекта варфарина. Содержащаяся в комбинированном желчегонном препарате желчь, возможно, способствовала лучшему всасыванию липофильного витамина К. Антитромбоцитарные эффекты чеснока и крапивы, действующие на функцию тромбоцитов, не изменяли показатели МНО.

Заключение

Приведенный случай интересен, на наш взгляд, тем, что при широком использовании варфарина с одновременно назначаемыми другими препаратами

существует высокая вероятность употребления медикаментов, в частности, созданных на растительной основе, изменяющих основные фармакодинамические свойства антикоагулянта. Данный случай можно рассматривать как результат назначения медицинским персоналом лекарственного препарата, не входящего в клинические рекомендации (комбинированный желчегонный препарат), без учета потенциального лекарственного взаимодействия.

Необходимо обратить внимание на то, что при использовании варфарина медицинский персонал (врач, медсестра), родственники, ухаживающие лица и сам пациент должны быть тщательно проинструктированы о возможных рисках изменения его активности при изменении характера питания (продукты, напитки), сопутствующей лекарственной терапии и схемы приема самого антикоагулянта.

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

- Maneshina O.A., Belousov J.B. Polypharmacy and drug interactions in the elderly patients. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2008;(3):90-3 (In Russ.) [Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. *Качественная Клиническая Практика*. 2008;3:90-3].
- Hanlon J., Schumacher K., Koronowski M., et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(8):945-8. DOI:10.1111/j.1532-5415.1997.tb02964.x.
- Otdelenov V.A., Novakova A.I., Karasev A.V., et al. Estimation of the incidence of potentially significant drug-drug interactions in patients with polypharmacy in the general hospital. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2012;21(5):81-5 (In Russ.) [Отделенов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В. и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2012;21(5):81-5].
- Lazebnik L.B., Konev J.V., Drozdov V.N., Efremov L.I. Polypharmacy: the geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum*. 2007;12:29-34 (In Russ.) [Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum*. 2007;12:29-34].
- Vatutin M.T., Gasendich E.S., Iofe E.I. Case of acquired coagulopathy. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(6):480-2 (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Гасендич Е.С., Иофе Е.И. Случай приобретенной коагулопатии. *Архив Внутренней Медицины*. 2018;8(6):480-2]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-6-480-482.
- Dzemeshevich S.L., Panchenko E.P. Anticoagulant therapy in patients with cardiac valve abnormalities. *Russian Medical Journal*. 2001;10:427-30 (In Russ.) [Дзёмешевич С.Л., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца. *Русский Медицинский Журнал*. 2001;10:427-30].
- Leite P.M., Martins M.A.P., Castilho R.O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:14-21. DOI:10.1016/j.biopha.2016.06.012.
- Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Saidova M.A. Resistance to warfarin in a patient with absolute contraindications to use vitamin K antagonists. *Atherothrombosis Journal*. 2009;1(2):99-104 (In Russ.) [Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Саидова М.А. Резистентность к варфарину у больной с абсолютными показаниями к приему антагонистов витамина К. *Атеротромбоз*. 2009;1(2):99-104].
- Tatsumi A., Kadobayashi M., Iwakawa S. Effect of ethanol on the binding of warfarin enantiomers to human serum albumin. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(4):826-9. DOI:10.1248/bpb.30.826.
- Fung E., Patsopoulos N.A., Belknap S.M., et al. Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin. *Thromb Hemost*. 2012;38(8):893-904. DOI:10.1055/s-0032-1328891.
- Al-Arifi M.N., Wajid S., Al-Manie N.K., et al. Evaluation of knowledge of health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci*. 2016;2(1):229-233. DOI:10.12669/pjms.321.8902.
- Instructions for use of the drug for medical use of Allochol [cited by Oct 08, 2019]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=ba3f0e46-5098-46e4-933f-172319b8ff7f&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аллохол [цитировано 10.08.2019]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=ba3f0e46-5098-46e4-933f-172319b8ff7f&t=].
- Bielecki S., Dolim Lee D., Hamad B. The market for oral anticoagulants. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17:617-8. DOI:10.1038/nrd.2018.89.
- Jaiswal P., Shinde S. Anticoagulants market-global opportunity analysis and industry forecast, 2018-2025. Allied Market Research. 2018. [cited by Oct 08, 2019]. Available from: <https://www.allied-marketresearch.com/anticoagulant-drugs-market>.
- Pirmohamed M. Warfarin: the end or the end of one size fits all therapy? *J Pers Med*. 2018;8(3):piiE22. DOI:10.3390/jpm8030022.
- Skiridenko J.P., Nikolayev N.A. New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):58-64 (In Russ.) [Скириденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):58-64] DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64.
- Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. *Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):699-705 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):699-705]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705.
- Durães A.R., de Souza Lima Bitar Y., Filho J.A.L., et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with mechanical heart valve: rationale and design of the RIWA Study. *Drugs R D*. 2018;18(4):303-8. DOI:10.1007/s40268-018-0249-5.
- Macan H., Uyikpang R., Alconcel M., et al. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J Nutr*. 2006;136(3 Suppl):793S-795S. DOI:10.1093/jn/136.3.793S.
- Choi S., Oh D.S., Jerng U.M. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182794. DOI:10.1371/journal.pone.0182794.
- Rahman K. Effects of garlic on platelet biochemistry and physiology. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(11):1335-44. DOI:10.1002/mnfr.200700058.

22. Mohammed Abdul M.I., Jiang X., Williams K.M., et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1691-700. DOI:10.1038/bjp.2008.210.
23. Fasinu P.S., Bouic P.J., Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2012;3:69. DOI:10.3389/fphar.2012.00069.
24. Lutomski J., Speichert H. Die Brennnessel in Heilkunde und Ernährung. *Pharmazie in unserer Zeit.* 1983;12:181-6. DOI:10.1002/pauz.19830120602.
25. Biró-Sándor Z. Assessment report on *Urtica dioica* L., and *Urtica Urens* L., herba. London: European Medicines Agency; 2008.
26. Dhoubi R., Affes H., Ben Salem M., et al. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Prog Biophys Mol Biol.* 2020;150:67-77. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008.
27. McDowell L.R. Vitamins in animal and human nutrition. 2nd Edition. New York: John Wiley & Sons; 2008.

About the Authors:

Nikolay T. Vatutin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Head of Division of Cardiac Surgery and Urgent Cardiology, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak

Gennadiy G. Taradin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Senior Researcher, Division of Cardiac Surgery and Urgent Cardiology, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak

Grigorij A. Ignatenko – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of Chair of Propaedeutic and Internal Medicine, Rector of Donetsk National Medical University named after M. Gorky

Ekaterina S. Gasendich – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

Anastasija V. Harchenko – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

Irina B. Povaljaeva – MD, Doctor, Department of Functional Diagnostics, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak

Сведения об авторах:

Вату́тин Никола́й Тихоно́вич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; зав. отделом неотложной кардиологии и кардиохирургии, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Тара́дин Генна́дий Генна́дьевич – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; с.н.с., отдел неотложной кардиологии и кардиохирургии, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Игна́тенко Григо́рий Анато́льевич – д.м.н., профессор, чл.корр. НАМН Украины, ректор, зав. кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Гасенди́ч Ека́терина Серге́евна – ассистент, кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Харче́нко Анаста́сия Влади́мировна – ассистент, кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Поваля́ева Ири́на Бори́совна – врач, отделение функциональной диагностики, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Боли за грудиной у пациента с известной ишемической болезнью сердца. Всегда ли рецидив стенокардии?

Оксана Михайловна Драпкина, Аида Али-Агаевна Зейнапур*,
Алина Сергеевна Клевина, Ольга Борисовна Васильева

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

В данной статье представлен клинический случай: мужчина 62 года с известным анамнезом ишемической болезни сердца и длительным стажем табакокурения, обратившегося с жалобами на осиплость голоса и нетипичный болевой синдром в грудной клетке. В ходе первоначального осмотра было обращено внимание на клиническую картину, нетипичную для ишемической болезни сердца: голосовые изменения были расценены как проявление кардиовокального синдрома. С учетом отсутствия связи болей в грудной клетке с физическим напряжением, высокого индекса курящего человека и клиники синдрома сдавления возвратного нерва, согласно рекомендациям ассоциации онкологов и ассоциации отоларингологов России была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием органов грудной клетки. По данным исследования было выявлено пролиферативное поражение средостения и множественное очаговое поражение обоих легких. Последующая торакоскопия с биопсией подтвердила медиастенальную форму рака легких. Начатая полихимиотерапия позволила стабилизировать клиническое состояние и улучшить прогноз. В статье обсуждаются сложности своевременной диагностики первичного рака легких. Подчеркивается необходимость концентрации внимания на особенностях течения заболевания и на глубоком анализе клинической картины. Тактика мультидисциплинарного подхода позволяет своевременно поставить диагноз, кардинально улучшить эффективность терапии и прогноз выживаемости пациента.

Ключевые слова: загрудинные боли, осиплость голоса, синдром сдавления возвратного нерва (кардиовокальный синдром), медиастенальная форма рака легких.

Для цитирования: Драпкина О.М. Зейнапур А.А. Клевина А.С. Васильева О.Б. Боли за грудиной у пациента с известной ишемической болезнью сердца. Всегда ли рецидив стенокардии? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):46-50. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-05

Thoracalgia in a Patient with Determined Coronary Heart Disease. Is there Always a Relapse of Angina Pectoris?

Oxana M. Drapkina, Aida A. Zeynapur*, Alina S. Klevina, Olga B. Vasileva

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

This article presents a clinical case of a 62-year-old man with a long history of coronary heart disease and smoking, whose main complaint upon admission to the hospital was voice hoarseness and atypical pain syndrome in the chest. During a preliminary medical examination, attention was paid to the clinical picture, atypical for a coronary heart disease – voice hoarseness was identified as a manifestation of the recurrent nerve compression, or cardio-vocal syndrome. Given the lack of connection between the chest pain and physical exertion, a high index of a smoking person as well as signs of the recurrent nerve compression syndrome, a multi-spiral computer tomography with contrasting of the chest organs was performed (in line with official recommendations of the Russian Associations of Oncologists and Otolaryngologists). The results revealed a proliferative lesion of the mediastinum and multiple focal lesions of both lungs. A subsequent thoracoscopy and biopsy confirmed the mediastinal form of a lung cancer. Promptly initiated poly-chemotherapy allowed stabilizing the patient's condition and significantly improving his prospects. In this context, the article discusses the complexity of a timely diagnosis of a primary lung cancer and emphasizes the need to focus on specific and unique features of the disease course as well as on a broader clinical picture. Tactics of a multidisciplinary approach allows making a diagnosis in a timely manner, significantly improving the effectiveness of therapy and patient's survival prognosis.

Keywords: chest pain, voice hoarseness; nerve compression of the recurrent nerve (cardio-vocal syndrome); mediastinal stage of lung cancer.

For citation: Drapkina O.M., Zeynapur A.A., Klevina A.S., Vasileva O.V. Thoracalgia in a Patient with Determined Coronary Heart Disease. Is there Always a Relapse of Angina Pectoris? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):46-50. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-05

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

Введение

Пациенты с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС) и проведенной полной реваскуляризацией миокарда находятся под диспансерным наблюдением врача общего профиля с регулярным контролем их состояния. В случае появления у таких пациентов жалоб на загрудинные боли без четкой связи с физическим напряжением, возникает закономерный вопрос – возобновилась ли стенокардия, или

боли в груди связаны с иной причиной. В таком случае решается вопрос об уточнении причины болевого синдрома с проведением нагрузочного теста. Если тест не выявляет признаки преходящей ишемии миокарда, то чаще всего боли в груди расценивают как проявление радикулярного корешкового синдрома. Также часто в практике врача первичного звена встречаются пациенты с длительным стажем курения и появившимися жалобами на осиплость голоса. Такой пациент направляется к отоларингологу с подозрением на острый ларинготрахеит. После исключения патологии верхних дыхательных путей больному в большинстве

Received / Поступила: 30.12.2019

Accepted / Принята в печать: 21.01.2020

случаев ставится диагноз обострения хронического бронхита. В случае комбинации болей в груди и стойкой осиплости голоса у пациента с перенесенным ранее инфарктом миокарда высококвалифицированный отоларинголог может заподозрить сдавление возвратного нерва дилатированным сердцем и направить больного к кардиологу. Однако не всегда комбинация болевого синдрома в груди и осиплости голоса у больного с хронической ИБС клинически столь очевидна: под маской кардиомегалии, обострения бронхита курильщика и дорсопатии может скрываться более грозное заболевание.

Представляем клинический случай пациента Г., 62 лет, обратившегося в клинику Центра с жалобами на периодически возникающие боли в верхней трети грудины с иррадиацией в шею, четко не связанные с физическим напряжением, одышку и практически постоянную осиплость – хрипоту голоса.

В анамнезе – в течение 5 лет до обращения в клинику Центра наблюдался по поводу артериальной гипертензии с максимальным АД до 180/90 мм рт.ст. На фоне регулярной антигипертензивной терапии был достигнут целевой уровень АД – 120-130/70-80 мм рт.ст. В декабре 2016 г. без предшествующего коронарного анамнеза возник эпизод затяжной интенсивной боли за грудиной. Бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в стационар с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. По данным экстренной коронароангиографии (КАГ) в устье ствола левой коронарной артерии (ЛКА) стеноз до 50%, стеноз проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) до 60%, стеноз интермедиальной ветви (ИМВ) до 70%, субтотальный стеноз правой коронарной артерии (ПКА). Выполнена операция реваскуляризации миокарда – баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт связанной ПКА. По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭХОКГ), проведенной после реваскуляризации, нарушений локальной сократимости не выявлено, глобальная сократимость не нарушена с фракцией выброса левого желудочка 67%, полости не расширены, признаки невыраженной гипертрофии миокарда левого желудочка с толщиной стенок до 12 мм, уплотнение аорты, аортального клапана без формирования порока. Тогда же выполнена рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. После оперативного вмешательства на фоне многокомпонентной терапии сохранялись загрудинные боли, ассоциированные с физической нагрузкой и проходящие при ее прекращении. В марте 2017 г. госпитализирован в клинику НМИЦ ТПМ. На ревизионной КАГ сохраняется стеноз ствола ЛКА менее 50%, стеноз ПМЖВ малых градаций, стеноз ИМВ 75%, стент в ПКА без признаков тромбоза и рестеноза.

Выполнена операция баллонной ангиопластики со стентированием ИМВ с удовлетворительным ангиографическим результатом. После выписки был под наблюдением кардиолога, постоянно принимал клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, статины (с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности), кроме того, с учетом перенесенного инфаркта миокарда и анамнезом АГ принимал бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. Летом 2017 г. впервые обратил внимание на редкие эпизоды першения и покашливания, в связи с чем ингибиторы АПФ были заменены на блокаторы рецепторов ангиотензина II. С ноября 2017 г. отмечено появление болевого синдрома в верхней трети грудины с иррадиацией в шею, которые отличались характером, более высокой локализацией и отсутствием связи с физическим напряжением. С середины декабря 2017 г. отметил появление осиплости голоса и постоянное покашливание без отхождения мокроты. По данным выполненного по месту жительства флюорографического исследования органов грудной клетки (снимок в прямой проекции) патологических изменений со стороны легких не выявлено. Нагрузочный тест оказался неинформативен и прекращен из-за одышки без достижения целевых значений частоты сердечных сокращений. Учитывая анамнез, было рекомендовано проведение ревизионной КАГ. В январе 2018 г. пациент обратился в клинику НМИЦ ПМ.

Из анамнеза жизни – длительный стаж курения: с 18 лет до 2 пачек в день: индекс курящего человека более 40 пачка/лет. По данным эзофагогастродуоденоскопии от декабря 2017 г. патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выявлено.

В клинике Центра обращено внимание на нетипичность болевого синдрома в грудной клетке, а также жалобы на покашливание и осиплость голоса. При осмотре – умеренная цианотичная гиперемия лица, осиплость голоса, нормотермия без катаральных явлений. Пальпировались увеличенные безболезненные подчелюстные и подмышечные лимфоузлы. Над легкими при аускультации легких дыхание везикулярное, жесткое в прикорневой зоне с обеих сторон, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены без шумов во всех точках аускультации сердца, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 64-66 уд/мин, АД 128/70 мм рт.ст. Печень не увеличена, живот при пальпации безболезненный. Периферических отеков нет.

В общем анализе крови: лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$ без нейтрофильного сдвига, умеренное ускорение СОЭ. Учитывая жалобы на охриплость голоса и пальпируемое увеличение лимфоузлов шеи, пациент был осмотрен отоларингологом – признаков патологии

верхних дыхательных путей нет, голосовые связки не изменены, признаков пареза и паралича не выявлено, стеноза гортани нет.

С целью оценки объема поражения региональной лимфатической ткани выполнено ультразвуковое исследование органов шеи: описано узловое образование у нижнего полюса левой доли щитовидной железы с распространением на загрудинную область смешанной эхогенности размерами 33×37 мм без кровотока при цветном дуплексном картировании. Совокупная клиническая картина болевого синдрома в груди, не ассоциированного с нагрузкой и осиплостью голоса, позволила заподозрить синдром сдавления возвратного нерва, развившийся на фоне заболевания органов верхнего средостения. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с контрастированием. По данным исследования лимфатические узлы средостения значимо увеличены с формированием конгломерата размерами 74×86×94 мм; циркулярное сужение просвета трахеи вдвое до 12 мм за счет сдавления извне конгломератом; корни легких дифференцированы; просветы бронхов 1-3 порядка пневматизированы, картина множественного очагового поражения легочной ткани обоих легких: среднеплотные центрилобулярные очаги во 2 сегменте верхней доли правого легкого, 6-9 и 10 сегментах нижней доли правого легкого диаметром до 7 мм; спаянный с плеврой линейный тяжистый фиброз во 2 сегменте верхней доли правого легкого размерами 14×20 мм; парааортально слева определялся лимфатический узел размерами до 35×22×25 мм; визуализировались бифуркационные неструктурные лимфатические узлы с неровными контурами в виде конгломерата размерами до 38×35×30 мм, увеличенные бронхопульмональные лимфатические узлы; выпота в плевральных полостях нет, сердце незначительно увеличено за счет левых отделов; в полости перикарда небольшое скопление жидкости толщиной до 7 мм (рис. 1).

Было заподозрено заболевание средостения (лимфома? рак вилочковой железы?) со сдавлением трахеи, лимфоаденопатией регионарных лимфатических узлов, синдром сдавления возвратного гортанного нерва. С целью уточнения диагноза и тактики дальнейшего ведения согласно национальным рекомендациям [1] выполнена диагностическая видео-ассистированная торакоскопия с биопсией. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования верифицирована медиастинальная форма мелкоклеточного рака легких.

Таким образом, был сформулирован диагноз.

Основное заболевание. Мелкоклеточный рак легкого (медиастинальная форма) TхN3M0 IIIB стадии, с метастазами в лимфоузлы средостения. Синдром сдавления возвратного нерва.

Конкурирующее заболевание. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз с сохранной сократительной способностью миокарда (инфаркт миокарда без формирования зубца Q, 2016 г.). Многососудистое поражение коронарных артерий: стеноз ПМЖВ в проксимальном отделе до 50%, проксимальный стеноз ИМВ 50%, субтотальный стеноз в среднем сегменте ПКА. Операция: БАП со стентированием ПКА, 18.12.2016 г. Операция БАП со стентированием ИМВ, 10.03.2017.

Фоновые заболевания. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Гиперлипидемия 2А типа, медикаментозно скорректированная до целевых значений. Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений IV.

Сопутствующие заболевания. Многоузловой зоб, эутиреоз. Хронический гастродуоденит вне обострения. Дорсопатия, дегенеративные изменения позвоночного столба.

Пациент был направлен в профильное учреждение. Учитывая стадию и объем поражения, согласно рекомендациям [1] больному начат курс полихимиотерапии цисплатином+этопозид. После первого курса химиоте-

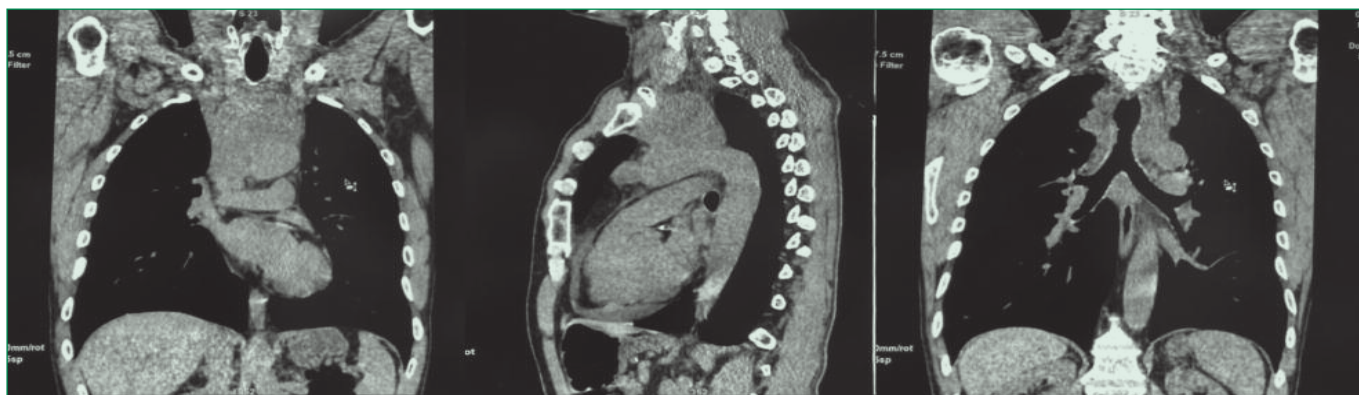


Figure 1. Multislice computed tomography scan of the chest (the description in the text)

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием (описание в тексте)

рапии отмечено полное регрессирование болей в грудной клетке и осиплости голоса. В дальнейшем продолжена химиотерапия по ранее намеченной схеме под наблюдением онколога в специализированном учреждении.

Обсуждение

Болевой синдром в грудной клетке – достаточно распространенная жалоба среди пациентов, обращающихся к врачам различных специальностей, а в случае загрудинной локализации болей пациенты обращаются к кардиологам. Детализация характера и причинно-следственной связи болей в груди, получение отрицательного теста с физической нагрузкой позволяет исключить патологию сердечно-сосудистой системы как причины болевого синдрома. Боли в грудной клетке – симптом не патогномичный для какого-то конкретного заболевания, и может быть проявлением как патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, так и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Зачастую диагностический поиск ограничивается проведением флюорографии органов грудной клетки, съемкой электрокардиограммы, рентгенографией шейно-грудного отдела позвоночника, что и определяет дальнейшую тактику. Подозрение на возможный онкологический процесс в легочной ткани возникает лишь тогда, когда с нарастанием обтурации бронха происходит присоединение кашля, кровохарканья и одышки, выраженных тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха и степень сдавления анатомических структур средостения, особенно – крупных венозных стволов, бронхов и трахеи. При этом болевой синдром в груди различной интенсивности не ассоциирован с физическими нагрузками, возникает в любое время суток, носит затяжной характер и обусловлен, с учетом отсутствия нервных окончаний в собственно легочной ткани, локализацией новообразования в плевральной зоне легкого, особенно, при прорастании в плевру и органы средостения, а также возможным наличием плеврального выпота или ателектаза легкого с признаками обтурационного пневмонита.

Второй симптом, послуживший поводом для обращения к врачам – осиплость голоса. При отсутствии изменений в области ротоглотки и голосовых связок на первый план выходит синдром сдавления возвратного нерва на уровне грудной клетки [2]. В 1887 г. австрийский терапевт Норберт Ортнер впервые описал хрипоту, вызванную рецидивирующим параличом гортанного нерва у пациентов с дилатацией левого предсердия на фоне стеноза митрального клапана. С тех пор термин «кардиофокальный синдром Ортнера» (cardiofocal syndrome) охватывает любой внутригрудной процесс, приводящий к сдавлению гортанного нерва и параличу голосовой складки. В 1911 г. G. Fetterolf и G.W. Norris на основании анатомических исследований впервые доказали, что

нерв подвергается компрессии в аортопульмональном окне между легочной артерией, аортой и ligamentum arteriosum, а не тракции увеличенным левым предсердием, как полагали некоторые авторы ранее [3]. Доказано, что нарушение фонации (охриплость или афония) чаще происходит за счет сдавления более длинного левого возвратного гортанного нерва, расположенного вокруг дуги аорты, чем правого, проходящего вокруг подключичной артерии. При этом любые патологические процессы в области дуги аорты, сердца или другие внутригрудные заболевания могут привести к его компрессии и повреждению. Зачастую голосовые нарушения бывают первым и единственным признаком развивающейся внутригрудной патологии. Причинами могут быть кардиомегалии различной этиологии, аневризма дуги аорты или подключичной артерии, митральный стеноз (кардиофокальный синдром); заболевания легких и бронхов (туберкулез, рак – в частности, рак Панкоста в 25 % случаев сопровождаются парезом нижнего гортанного нерва); адгезивный плеврит; заболевания средостения (медиастиниты, лимфаденопатии, лимфогранулематоз); злокачественные опухоли пищевода [2]. Сам кардиофокальный синдром при этом носит доброкачественный характер и полностью обратим после лечения основной патологии. При этом время восстановления варьирует от нескольких дней до нескольких лет, в зависимости от причины компрессии [4].

Учитывая длительный стаж курения, исключение клапанной патологии и аневризм магистральных артерий, в данной клинической ситуации следует оценить состояние органов грудной клетки. В первую очередь, необходимо исключить первичный рак легких, высокий риск развития которого имеется у курильщиков в возрасте 55-74 лет (индекс курения более 30 пачек/лет) или бросившие курить менее 15 лет назад [5]. Рак легких является наиболее частой причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Ежегодно у 1,8 млн человек диагностируется рак легкого, из них ежегодно в результате этой болезни умирает 1,6 млн человек. Пятилетняя выживаемость варьирует от 4 до 17 %, в зависимости от стадии и региональных различий. В Российской Федерации по заболеваемости рак легкого занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В России в 2015 г. раком легкого заболели 55157 человек. От рака легкого ежегодно умирает больше больных, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых, выраженность клинической симптоматики при этом зависит от клинко-анатомической формы новообразования, его гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в

бронхах и легочной ткани. Зачастую течение рака легких достаточно долго малосимптомно.

Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, подтвердили целесообразность использования низкодозовой компьютерной томографии грудной клетки в качестве скрининга рака легких [6]. Это позволило включить в свои руководства обязательный МСКТ-скрининг в группах высокого риска, в частности, в 2015 г. Американский колледж радиологии, Общество торакальной радиологии и Национальная сеть комплексного лечения рака сформулировали рекомендации по использованию МСКТ для скрининга рака легких [7]. Проведение МСКТ является основным методом в первичной диагностике местной распространенности опухолевого процесса в грудной клетке, так как это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, способного выявлять семиотические признаки злокачественности. Современные возможности МСКТ позволяют не только диагностировать рак легкого, но и выявлять степень поражения рядом расположенных структур, что является принципиально важным в выборе дальнейшей тактики – хирургического либо консервативного ведения больного. Стоит отметить, что по данным многочисленных исследований информативность МСКТ в первичной диагностике центрального рака легкого сопоставима с таковой при фибробронхоскопии, превышая последнюю при перибронхиальном росте опухоли. Применение методики внутривенного болюсного контрастного исследования позволяет улучшить результативность КТ диагностики [1]. Своевременная современная

диагностика рака легких является эффективным способом снижения смертности [8].

Хотя рак легких долгое время был заболеванием, характеризующимся поздней стадией диагностики и отсутствием прогресса в выборе вариантов лечения, последнее десятилетие дало обнадеживающие результаты скрининга рака легких в группах высокого риска. Также был достигнут значительный прогресс в системной терапии для подгрупп пациентов с поздними стадиями развития болезни [9].

Заключение

В представленном клиническом случае мы хотели продемонстрировать, как при скудности симптоматики анализ особенностей течения заболевания позволил сконцентрировано выполнить необходимый минимальный набор исследований, позволяющих верифицировать диагноз и определить тактику ведения, тем самым решающим образом повлиять на прогноз.

Регулярное скрининговое обследование с проведением ежегодного рентгенологического исследования легких, в том числе МСКТ, особенно, в группе высокого риска развития рака легких позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях, что улучшает не только выживаемость, но и прогноз.

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. Lung cancer. Clinical guidelines, 2018. Association of Oncologists of Russia. Russian society of clinical oncology. [cited by Dec 11, 2019]. Available from: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_legkogo_pr2018.pdf. (In Russ.) [Рак легкого. Клинические рекомендации, 2018. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. [цитировано 11.12.2019]. Доступно на: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_legkogo_pr2018.pdf].
2. Paresis and paralysis of the larynx. Clinical guidelines, 2014. National Medical Association of Otorhinolaryngologists [cited by Dec 11, 2019]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327013/. (In Russ.) [Парезы и параличи гортани. Клинические рекомендации, 2014. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. [цитировано 11.12.2019]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327013/].
3. Fetterolf G., Norris G.W. The anatomical explanation of the paralysis of the left recurrent laryngeal nerve found in certain cases of mitral stenosis. *Am J Med Sci.* 1911;141:625-38.
4. Kirasirova E.A., Piminidi O.K., Lafutkina N.V., et al. The role of the cardiovascular system pathology in the development of recurrent laryngeal nerve palsy. *Annals of Surgery.* 2016;21(6):372-6 (In Russ.) [Кирасирова Е.А., Пиминиди О.К., Лафуткина Н.В., и др. Роль патологии сердечно-сосудистой системы в развитии пареза возвратного нерва. *Анналы Хирургии.* 2016;21(6):372-6.

5. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1362-89. DOI:10.6004/jnccn.2018.0083.
6. Lung Cancer Screening, Version 3.2018. NCCN Clinical Practice Guide lines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(4):412-41. DOI:10.6004/jnccn.2018.0020.
7. Murugan V.A., Kalra M.K., Rehani M., Digumarthy S.R. Lung Cancer Screening: Computed Tomography Radiation and Protocols. *J Thorac Imaging.* 2015;30(5):283-9. DOI:10.1097/RTI.0000000000000150.
8. Li C.C., Matthews A.K., Dong X. Examination of Chronic Smoking Behavior and Eligibility for Low-Dose Computed Tomography for Lung Cancer Screening Among Older Chinese Male Smokers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(suppl_1):S22-S25. DOI:10.1093/gerona/glw202.
9. Hirsch F.R., Scagliotti G.V., Mulshine J.L., et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30958-8.

About the Authors:

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Aida A. Zeynapur – MD, PhD, Head of Admission Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Alina S. Klevina – MD, Cardiologist, Admission Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Olga B. Vasileva – MD, Cardiologist, Admission Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ
Зейнапур Аида Али-Агаевна – врач-кардиолог, к.м.н, зав. приемным отделением, НМИЦ ТПМ
Клевина Алина Сергеевна – врач-кардиолог приемного отделения, НМИЦ ТПМ
Васильева Ольга Борисовна – врач-кардиолог приемного отделения, НМИЦ ТПМ

Хроническая сердечная недостаточность у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противоревматической терапии

Ирина Геннадьевна Кириллова*, Диана Сергеевна Новикова, Татьяна Валентиновна Попкова, Елена Васильевна Удачкина, Евгения Иннокентьевна Маркелова, Юлия Николаевна Горбунова, Юлия Олеговна Корсакова, Светлана Николаевна Глухова

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Цель. Изучить клинические проявления и факторы, ассоциирующиеся с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ранним ревматоидным артритом (РА) до назначения базисной противовоспалительной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 74 пациента с верифицированным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR, 2010 г.), 56 женщин (74%), медиана возраста – 54 [46;61] года, длительность заболевания – 7 [4;8] мес; серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (87%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (100%) до начала базисной терапии и терапии кортикостероидами. ХСН верифицировали в соответствии с актуальными рекомендациями. Оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза сонных артерий по данным дуплексного сканирования и эхокардиография проведены до начала терапии у всех пациентов с ранним РА. Концентрацию NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесценции. Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет < 125 пг/мл.

Результаты. ХСН диагностирована у 24 (33%) больных: у 23 пациентов – ХСН с сохраненной фракцией выброса и у 1 пациента – ХСН со сниженной. У 50% пациентов с РА в возрасте до 60 лет диагностирована ХСН. У 5 (21%) больных отмечался I функциональный класс (ФК) по NYHA, у 15 (63%) – II ФК, у 1 (4%) – III ФК. Положительная предсказательная ценность клинических симптомов не превышала 38%. Все пациенты с ранним РА были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХСН. Пациенты с РА и ХСН были старше, имели более высокие значения индекса массы тела, у них чаще встречались артериальная гипертензия, атеросклероз сонных артерий, ишемическая болезнь сердца (ИБС), также был статистически значимо выше уровень С-реактивного белка (СРБ), толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий. С помощью пошагового линейного регрессионного анализа выявлены факторы, независимо ассоциирующиеся с развитием ХСН: абдоминальное ожирение, СРБ, уровень систолического артериального давления, дислипидемия, ТИМ сонных артерий, ИБС. Множественный коэффициент детерминации составил $R^2=57,1$ ($R=0,76$, $p<0,001$). Уровень NT-proBNP у больных РА с ХСН (192,0 [154,9; 255,7] пг/мл) был выше, чем у больных РА без ХСН (77 [41,1; 191,2] пг/мл) и в контроле (49,0 [33,2; 65,8] пг/мл), $p<0,0001$ и $p=0,01$, соответственно. Для исключения ХСН у больных ранним РА наиболее оптимальный уровень NT-proBNP составил 150,4 пг/мл (чувствительность – 80%, специфичность – 79%), площадь под ROC-кривой = 0,957 (95% доверительный интервал 0,913–1,002, $p<0,001$).

Заключение. У трети больных РА уже на ранней стадии заболевания выявляется ХСН, преимущественно с сохраненной фракцией выброса. Факторами, ассоциирующимися с наличием ХСН, являются абдоминальное ожирение, СРБ, уровень систолического артериального давления, дислипидемия, ТИМ сонных артерий, ИБС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP.

Для цитирования: Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Удачкина Е.В., Маркелова Е.И., Горбунова Ю.Н., Корсакова Ю.О., Глухова С.Н. Хроническая сердечная недостаточность у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противоревматической терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):51–58. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-02

Chronic Heart Failure in Early Rheumatoid Arthritis Patients Prior to Basic Antirheumatic Therapy

Irina G. Kirillova*, Diana S. Novikova, Tatiana V. Popkova, Helen V. Udachkina, Evgenia I. Markelova, Yulia N. Gorbunova, Yulia O. Korsakova, Svetlana N. Gluchova
Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova
Kashirskoe shosse 34a, Moscow, 115522 Russia

Aim. To study the clinical manifestations and factors associated with the presence of chronic heart failure (CHF) in patients with early rheumatoid arthritis (RA) prior to anti-inflammatory therapy. Material and methods. The study included 74 patients with valid diagnosis of RA (criteria ACR/EULAR, 2010), 56 women (74%), median age – 54 [46;61] years, disease duration – 7 [4;8] months; seropositive for IgM rheumatoid factor (87%) and/or antibodies to cyclic citrullinated peptide (100%) prior to taking disease modifying anti-rheumatic drugs and glucocorticoids. CHF was verified in accordance with actual guidelines. The assessment of traditional risk factors for cardiovascular diseases, echocardiography, tissue Doppler imaging, carotid artery ultrasound, were carried out before the start of therapy in all patients with early RA. The concentration of NT-proBNP was determined by electrochemoluminescence. The normal range for NT-proBNP was less than 125 pg/ml.

Results. CHF was diagnosed in 24 (33%) patients: in 23 patients – CHF with preserved ejection fraction, in 1 patient – CHF with reduced ejection fraction. 50% of patients with RA under the age of 60 were diagnosed with CHF. NYHA class I was found in 5 (21%) patients, class II – in 15 (63%), class III – in 1 (4%). Positive predictive value of clinical symptoms did not exceed 38%. All patients with early RA were divided into two groups: 1 – with CHF, 2 – without CHF. Patients with RA+CHF compared with patients without CHF were older, had higher body mass index, frequency of carotid atherosclerosis, of ischemic heart disease (IHD), hypertension, C-reactive protein (CRP) levels and intima media thickness. Independent factors associated with the presence of CHF were identified by linear regression analysis: abdominal obesity, CRP level, systolic blood pressure, dyslipidemia, carotid intima thickness, IHD. The multiple coefficient of determination was $R^2=57.1$ ($R=0.76$, $p<0.001$). Level of NT-proBNP in RA patients with CHF (192.0 [154.9; 255.7] pg/ml) was higher than in RA patients without CHF (77 [41.1; 191.2] pg/ml) and in control (49.0 [33.2; 65.8] pg/ml), $p<0.0001$ and $p=0.01$, respectively. To exclude CHF in patients with early RA, the optimal NT-proBNP level was 150.4 pg/ml (sensitivity – 80%, specificity – 79%), the area under the ROC curve = 0.957 (95% confidence interval 0.913–1.002, $p<0.001$).

Conclusion. CHF was detected in a third of RA patients at the early stage of the disease. Factors associated with the presence of CHF were abdominal obesity, CRP level, systolic blood pressure, dyslipidemia, intima media thickness, IHD.

Keywords: rheumatoid arthritis, chronic heart failure, NT-proBNP.

The full English version of the article is available on the journal website: www.rpcardio.com

For citation: Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V., Udachkina H.V., Markelova E.I., Gorbunova Y.N., Korsakova Y.O., Gluchova S.N. Chronic Heart Failure in Early Rheumatoid Arthritis Patients Prior to Basic Antirheumatic Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):51-58. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): r.i.kirillova@yadindex.ru

Received/Поступила: 01.07.2019

Accepted/Принята в печать: 25.07.2019

В последние годы появляется все больше данных о высокой распространенности сердечной недостаточности (XCH) среди пациентов с ревматоидным артритом (РА) и увеличении смертности от декомпенсации XCH в этой когорте больных [1-5]. Распространенность XCH среди лиц старше 65 лет в общей популяции – почти 10 больных на 1000 человек, и в 20% случаев XCH является причиной всех госпитализаций [6]. У больных РА XCH встречается в 2 раза чаще, чем у пациентов без РА [7].

В многочисленных исследованиях были выявлены структурные и функциональные изменения миокарда у больных РА без известных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к нарушению диастолической функции миокарда [4, 7-10]. По данным мета-анализа (25 исследований, 1614 больных РА, и 4222 – контроль) частота диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), среднее артериальное давление (АД) в легочной артерии при РА выше, чем в контрольной группе. Фракция выброса (ФВ) в группах статистически значимо не различалась [11]. По данным J. Davis и соавт. у больных РА было выявлено преобладание XCH с сохраненной фракцией выброса (XCHсФВ) по сравнению с контролем, но их смертность была выше, чем у пациентов с XCH без РА [12]. На сегодняшний день ни в одном исследовании не оценивалась функция миокарда в дебюте РА. Это важный вопрос, так как своевременное выявление и лечение XCH у больных РА может привести к снижению смертности.

Также мало что известно об особенностях клинической картины XCH у пациентов с РА по сравнению с населением в целом. Например, пациенты с РА могут предъявлять меньше жалоб на одышку при физической нагрузке из-за слабости, вызванной суставным синдромом, а отеки в области стоп могут связывать с артритом, а не с декомпенсацией сердечной деятельности [4]. Все это может приводить к поздней диагностике XCH у больных РА.

Следовательно, раннее выявление XCH у больных ранним РА для проведения активной профилактики и лечения этого осложнения имеет несомненный научный и практический интерес.

Цель исследования: изучить клинические проявления и факторы, ассоциирующиеся с наличием XCH у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии.

Материал и методы

В рамках исследования РЕМАРКА в исследование включено 74 пациента с ранним РА. Критериями включения являлись: достоверный диагноз РА, длительность заболевания менее 1 года, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), умеренная и высокая воспалительная активность заболевания до терапии базисными противовоспалительными препаратами и кортикостероидами. Характеристика пациентов с ранним РА представлена в табл. 1. Большинство больных составляли женщины. Пациенты имели умеренную и высокую активность воспалительного процесса (табл. 1).

На момент включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимала большая часть больных ранним РА. Кардиопротективные препараты регулярно принимали 34 (46%) больных (табл. 2).

Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнены Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и суточное мониторирование АД, эхокардиография (ЭХО-КГ), дуплексное сканирование сонных артерий. Согласно актуальным рекомендациям [13] проводилась оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Диагноз XCH верифицировали в соответствии с рекомендациями по лечению и диагностике XCH (2013 г.) [14] при наличии у пациента четырех ключевых критериев: характерных симптомов и/или признаков XCH

Table 1. General characteristics of patients with early rheumatoid arthritis (n=74)

Таблица 1. Общая характеристика больных ранним РА (n=74)

Параметр	Значение
Возраст, лет	56 [46;61]
Женщины, n (%)	54 (73)
Длительность заболевания, мес	7 [4;8]
Системные проявления РА, n (%)	10 (14)
Активность по DAS28, n (%)	
умеренная (3,2-5,1)	32 (43,2)
высокая (>5,1)	42 (56,8)
IgM РФ, n (%)	64 (87)
АЦЦП, n (%)	74 (100)
СОЭ, мм/ч	30 [16,7;48,5]
СРБ, Мг/л	22,6 [6,7;46,3]
Терапия до включения, n (%)	
НПВП, n (%)	46 (63)
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное	
РА – ревматоидный артрит, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	

Table 2. Cardiovascular therapy prior to inclusion in the study

Таблица 2. Сердечно-сосудистая терапия до включения в исследование

Терапия до включения	n (%)
Нитраты	3(4)
Бета-адреноблокаторы	18 (24)
Антагонисты кальция	2 (3)
Ингибиторы АПФ	16 (22)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	4 (6)
Диуретики	9 (12)
Блокаторы I _f -каналов	2 (3)
Антиагреганты	8 (11)
Статины	4 (6)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	1 (1)
Антиаритмические препараты	1 (1)
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент	

(одышка, утомляемость, ограничение физической активности, отеки лодыжек), объективных признаков дисфункции сердца по данным ЭХО-КГ с тканевой доплерографией и по уровню NT-proBNP > 125 пг/мл. Также проводили ЭКГ и рентгенографию легких, тест 6-минутной ходьбы не проводился по причине ограничения подвижности пациентов с РА. В контрольную группу включены здоровые лица (n=27), у которых отсутствовали объективные признаки ХСН и без ревматических заболеваний. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

ЭХО-КГ исследование выполнялось согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии [15, 16]. Диастолическая дисфункция диагно-

стировалась в соответствии с рекомендациями по определению ДДЛЖ [17]. Нормальная диастолическая функция оценивалась по индексу левого предсердия не выше 34 см³/м², е' (средняя скорость раннего движения септальной и боковой части кольца митрального клапана) ≥ 9,0 см/с. К диастолической дисфункции ЛЖ по типу нарушения релаксации отнесены больные, у которых отношение Е/А < 1,0, индекс левого предсердия ≥ 34 см³/м², Е/е' ≤ 9,0 см/с. Псевдонормальный тип ДДЛЖ определялся при отношении Е/А = 1,0-2,0, индексе левого предсердия ≥ 34 см³/м², Е/е' = 9-15.

Концентрацию NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет < 125 пг/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и межквартильного диапазона (25%; 75%). Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Положительная предсказательная ценность (ППЦ) рассчитывалась по формуле: ППЦ = ИП (истинно положительный) / ИП + ЛП (ложноположительный). Для поиска факторов, ассоциирующихся с наличием ХСН, проведен многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Оптимальные уровни NT-proBNP в отношении риска развития ХСН определяли построением ROC-кривой. Результаты считались статистически значимыми при величине p < 0,05.

Результаты

ХСН диагностирована у 24 (33%) больных: у 23 пациентов – ХСНсФВ, у 1 пациента – ХСН со сниженной ФВ. ХСН выявлялась преимущественно у пациентов в возрасте 60-69 лет, однако у 50% пациентов с РА в возрасте до 60 лет диагностирована ХСН (рис. 1). У 5 (21%) больных отмечался I функциональный класс (ФК) по NYHA, 15 (63%) – II ФК, у 1 (4%) – III ФК. Одышка выявлена у 21 (87%) человека (ППЦ – 33%), у 6 (25%) – отеки лодыжек (ППЦ – 35%), у 24 (100%) – утомляемость (ППЦ – 38%).

Все пациенты с ранним РА были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХСН (табл. 3). Пациенты с РА и ХСН были старше, имели более высокие значения индекса массы тела (ИМТ), у них чаще встречались артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз сонных артерий, ишемическая болезнь сердца (ИБС), также статистически значимо выше уровень

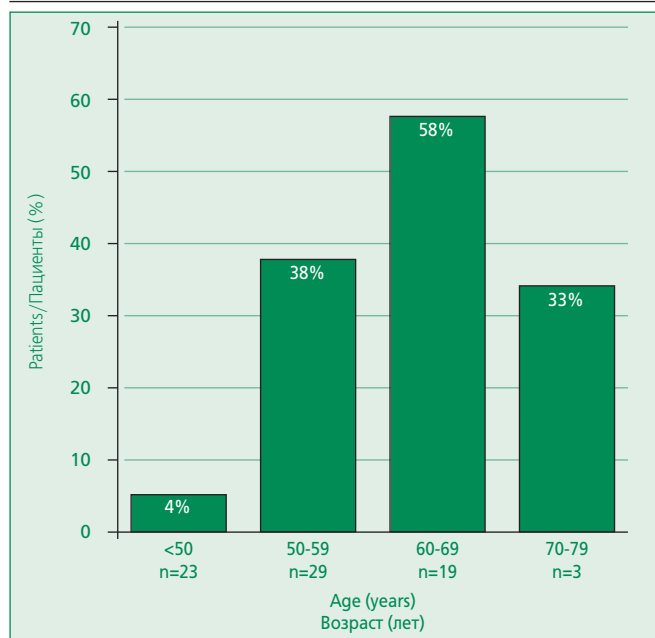


Figure 1. Chronic heart failure prevalence in patients with early rheumatoid arthritis depending on age
Рисунок 1. Частота ХСН у больных ранним РА в зависимости от возраста

С-реактивного белка (СРБ), больше толщина интима-медиа сонных артерий (ТИМ).

С целью поиска предикторов ХСН был проведен пошаговый линейный регрессионный анализ, где в качестве возможных предикторов тестировали пол, возраст, маркеры воспаления, индексы активности, традиционные факторы риска, ССЗ, сердечно-сосудистые препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Множественный коэффициент детерминации $R^2=57,1$ ($R = 0,76$; $p<0,001$). Коэффициенты прогностической многофакторной модели диагностики ХСН представлены в табл. 4.

Была получена формула, с помощью которой можно оценить риск развития ХСН у больных ранним РА:

$$\text{ХСН} = 0,249 \times \text{абдоминальное ожирение (да/нет)} + 0,004 \times \text{СРБ (мг/л)} + 0,255 \times \text{дислипидемия (да/нет)} + 0,004 \times \text{систолическое АД (мм рт.ст.)} + 0,758 \times \text{толщина интима-медиа (мм)} + 0,227 \times \text{ИБС (да/нет)} - 1,294.$$

Если значение, вычисленное по данной формуле, превышает величину 0,5, то можно считать риск наличия ХСН высоким. Построенная прогностическая модель имеет высокую точность предсказания: площадь под ROC-кривой 0,849, (95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,76-0,94, $p<0,001$) с чувствительностью 88% и специфичностью 88%.

При проведении ЭХО-КГ в группе больных ранним РА с ХСН выявлено статистически значимое увеличение размера ЛП и индекс конечно-систолического объема предсердий (ИКСО ЛП), поскольку эти пока-

Table 3. Characteristics of patients with early rheumatoid arthritis depending on the presence of chronic heart failure

Таблица 3. Характеристика больных ранним РА в зависимости от наличия ХСН

Параметр	РА с ХСН (n=24)	РА без ХСН (n=50)	p
Возраст, лет	61 [58;65]	51 [38;57]	<0,001
Пол, м/ж, n (%)	5 (21)/19 (79)	15 (30)/35 (70)	>0,05
САД, мм рт.ст.	132 [120;140]	120 [100;132]	<0,01
АГ, n (%)	10 (83)	26 (52)	<0,02
Дислипидемия, n (%)	23 (96)	26 (64)	<0,01
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,1;6,0]	5,2 [4,5;6,03]	>0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,5 [3,0;4,3]	3,4 [2,8;4,2]	>0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 [0,96;1,57]	1,3 [1,03;1,6]	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [0,9;1,8]	0,9 [0,8;1,5]	>0,05
Гемоглобин, г/л	136 [114;139,5]	128 [119,5;136]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28 [25;32]	24 [22;29]	<0,001
АО, n (%)	24 (100)	24 (58)	<0,001
СД 2 типа, n (%)	2 (8)	3 (6)	>0,05
АСА, n (%)	21 (91)	23 (49)	<0,001
ТИМ, мм	0,95 [0,89;1,04]	0,79 [0,68;0,93]	<0,01
ИБС, n (%)	9 (38)	3 (6)	<0,001
DAS28	5,3 [4,6;6,4]	5,3 [5,0;6,0]	>0,05
СОЭ, мм/ч	34 [16;56]	27 [16;41]	>0,05
СРБ, Мг/л	28 [13;91]	20,0 [5,6;43]	<0,04
НПВС	8 (33)	24 (48)	>0,05

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное
p – статистическая значимость различий (Манн-Уитни)

РА – ревматоидный артрит, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, АО – абдоминальное ожирение, АСА – атеросклероз сонных артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ТИМ – толщина интима-медиа, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

затели выступали в качестве критерия разделения на группы (табл. 5).

Ремоделирование миокарда ЛЖ отмечено как у больных с ХСН (79%), так и без ХСН (30%). У пациентов с РА и ХСН чаще выявляется концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ (рис. 2).

Данные импульсно-волновой и тканевой доплерографии трансмитральных потоков статистически значимо различались в группах. У больных ранним РА с ХСН отмечалось снижение показателя E и E', отношения E/A, и увеличение показателя A, отношения E/E'.

У всех больных РА с ХСН уровень NT-proBNP был выше (192,0 [154,9; 255,7] пг/мл), чем у пациентов без ХСН (77 [41,1; 191,2] пг/мл) ($p<0,001$) и в контроле (49,0 [33,2; 65,8] пг/мл, $p<0,0001$). У пациентов с РА без ХСН уровень NT-proBNP также был статистически значимо выше, чем в контроле ($p=0,01$).

Table 4. The regression coefficients for the prediction of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis

Таблица 4. Регрессионные коэффициенты прогноза XCH у больных ранним РА

Модель	Коэффициент	p	95%ДИ
Абдоминальное ожирение, да/нет	0,249	0,025	0,032 0,466
СРБ, мг/л	0,004	0,003	0,001 0,006
Дислипидемия, да/нет	0,255	0,024	0,034 0,476
САД, мм рт.ст.	0,004	0,144	0,001 0,010
Толщина интима-медиа максимальная, мм	0,758	0,026	0,091 1,423
ИБС, да/нет	0,226	0,073	0,021 0,474

САД – систолическое артериальное давление, СРБ – С-реактивный белок, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДИ – доверительный интервал

Для определения оптимального уровня NT-proBNP у больных РА для исключения XCH была построена ROC-кривая. Для исключения XCH наиболее оптимальный уровень NT-proBNP составил 150,4 пг/мл (чувствительность – 80%, специфичность – 79%), площадь под ROC-кривой=0,957 (95%ДИ 0,913–1,002, $p<0,001$), ППЦ – 75% (табл. 6).

Обсуждение

Наше исследование является первой работой, направленной на изучение частоты и факторов риска XCH у больных ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов. В нашей когорте больных ранним РА клинически выраженная XCH диагностирована у 33% больных. Имеются данные о том, что у пациентов с РА уже в дебюте заболевания XCH диагностируется у 0,7% больных, а через 15 лет встречается уже у 10% больных [18]. В датском популяционном исследовании продемонстрировано увеличение риска развития XCH в 2,38 раза от дебюта и в течение первого года заболевания [19]. По разным данным у больных РА распространенность XCH колеблется от 2,4 до 11,6% [19–22]. Такую существенную разницу можно объяснить тем, что во многих исследованиях учитывалась только клинически выраженная XCH, требующая лечения или госпитализации, не проводилось ЭХО-КГ с тканевой доплерографией и определение уровня NT-proBNP [22]. Кроме того, в нашей когорте у всех больных была умеренная или высокая активность заболевания, тогда как в представленных исследованиях были пациенты с низкой или умеренной активностью РА. Так, по нашим данным клинические симптомы XCH продемонстрировали низкую ППЦ для верификации диагноза (одышка – 33%, отеки лодыжек – 35%, утомляемость – 38%). В исследовании T. Schau и соавт. также выявили у больных РА низкую ППЦ одышки – 42%, отеков – 39%,

Table 5. Echocardiographic parameters in patients with early rheumatoid arthritis depending on the presence of chronic heart failure

Таблица 5. Эхокардиографические показатели у больных ранним РА в зависимости от наличия XCH

Параметр	РА с XCH (n=24)	РА без XCH (n=50)	p
ЛП, мм	38,2 [35,5;39,4]	34,7 [31,9;38,2]	0,01
ИКСО ЛП, см ³ /м ²	38,8 [35,9;41,9]	21,2 [19,4;33,0]	<0,0001
КДО ЛЖ, см ³	74,5 [62,7;87,0]	79,9 [69,3;94,9]	>0,05
ТМЖП, мм	10,4 [9,7;11,9]	9,6 [8,4;11,3]	<0,04
ТЗСЛЖ, мм	10,3 [9,5;10,9]	9,6 [8,2;10,8]	<0,02
ФВ ЛЖ, %	63 [59;68]	67 [61;70]	>0,05
Е ЛЖ, м/с	0,7 [0,6;0,7]	0,8 [0,7;0,9]	<0,004
А ЛЖ, м/с	0,8 [0,7;0,9]	0,6 [0,5;0,7]	<0,0001
Е/А ЛЖ, м/с	0,9 [0,8;0,9]	1,4 [1,1;1,6]	<0,05
DT ЛЖ, мс	220,5 [191,8;252,2]	213,5 [199,1;246,0]	>0,05
IVRT ЛЖ, мс	100,2 [81,3;118,3]	90,4 [79,4;103,28]	>0,05
Е', м/с	0,09 [0,07;1,0]	0,13 [0,12;0,17]	<0,0001
Е/Е'	8,2 [6,0;10,7]	5,9 [5,1;7,6]	<0,05
ЛГ, n (%)	3 (13%)	2 (4%)	>0,05

Данные представлены в виде медианы с межквартильным диапазоном, если не указано иначе
p – статистическая значимость различий (Манн-Уитни)

РА – ревматоидный артрит, XCH – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения, Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), ИКСО ЛП – индекс конечно-систолического объема левого предсердия, КГМЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, КДО – конечно-диастолический объем, КРМЛЖ – концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, ЛГ – легочная гипертензия, ЛП – левое предсердие, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ФВ – фракция выброса ЛЖ, ЭГМЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, А' – скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана), IVRT – время изоволюмической релаксации

Table 6. Sensitivity, specificity, positive predictive value of the NT-proBNP level

Таблица 6. Чувствительность, специфичность, положительная предсказательная ценность уровня NT-proBNP

Уровень NT-proBNP	Чувствительность	Специфичность	ППЦ
125 пг/мл	100%	75%	41%
150 пг/мл	80%	79%	75%
220 пг/мл	48%	88%	42%

ППЦ – положительная предсказательная ценность

хрипов в легких – 38%, тогда как у пациентов с XCH без РА отмечена более высокая ППЦ отеков – 67% [4]. Низкая ППЦ клинических симптомов у больных РА объясняется тем, что данные проявления могут наблюдаться у больных РА без XCH в рамках основного заболевания. Эти результаты подтверждают трудность диагностики XCH при РА и необходимость применения

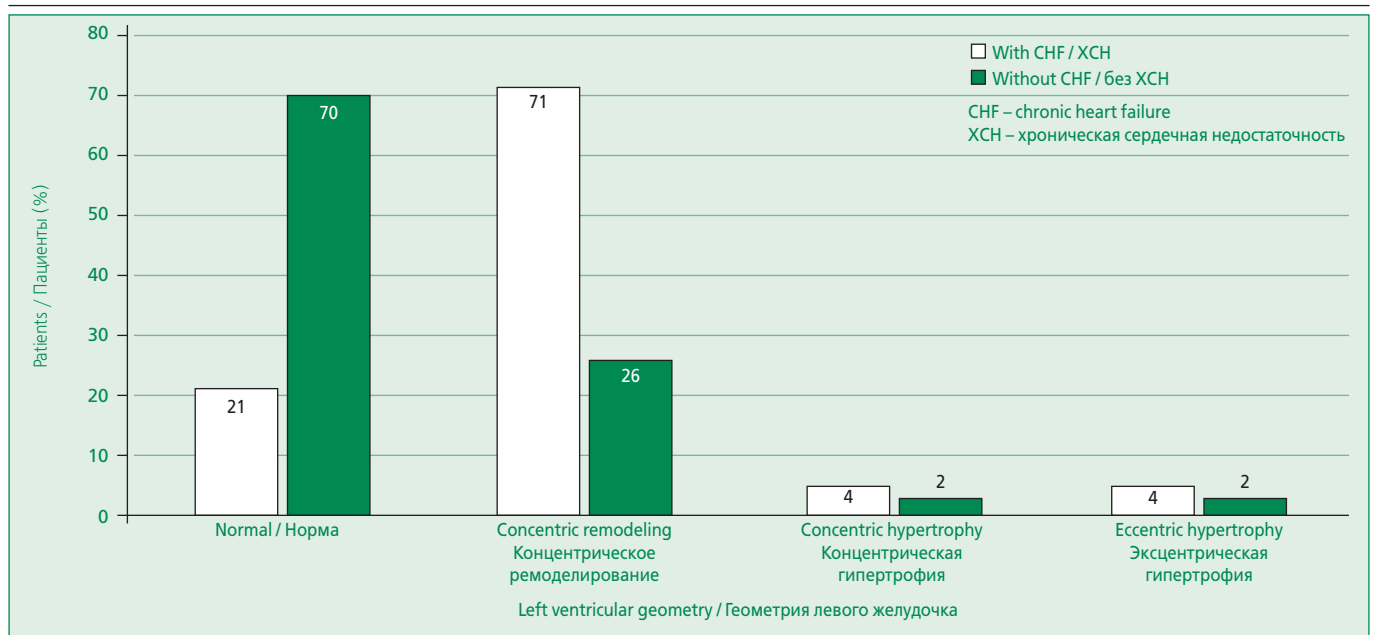


Figure 2. Types of changes in left ventricular geometry in patients with early rheumatoid arthritis depending on chronic heart failure

Рисунок 2. Виды изменения геометрии ЛЖ у больных ранним РА в зависимости от XCH

инструментальных и лабораторных методов для верификации диагноза.

У больных ранним РА XCH в основном представлена XCHсФВ. Наши данные согласуются с результатами исследований, имеющихся в литературе. По данным T. Schau и соавт. XCHсФВ выявлена у 23% больных РА, которые уже получали противоревматическую терапии [4], а K. Liang и соавт. показали, что у больных РА с XCH ФВ была выше, чем у пациентов с XCH без РА (50% против 47%; $p < 0,007$) и являлась преимущественно диастолическим вариантом [23].

В нашем исследовании выявлено, что у больных ранним РА моложе 60 лет XCH встречается в 50% случаев. Имеются данные о том, что XCH у больных РА развивается на 10 лет раньше, чем в общей популяции [1].

При проведении многофакторного анализа мы впервые выявили факторы, ассоциирующиеся с XCH у больных ранним РА. В прогностическую модель вошли наличие абдоминального ожирения, дислипидемии, уровень САД, ТИМ, ИБС, а также уровень СРБ. Ожирение может приводить к развитию XCH с помощью различных механизмов (увеличение объема циркулирующей крови, увеличение сердечного выброса, гипертрофии левого желудочка, ДДЛЖ, ожирение сердца) [24,25]. По данным J. Davis и соавт. у больных РА с XCH выше были показатели ИМТ (23% и 10% ($p = 0,002$), САД (отношение шансов [ОШ] 0,58; 95%ДИ 0,38-0,89) и диастолического АД (ДАД) (ОШ 0,34; 95%ДИ 0,19-0,60) по сравнению с пациентами с XCH без РА [12]. Важно отметить, что наличие АГ было тесно связано с преобладанием XCH в исследо-

вании F. Wolf и др. (ОШ 2,6; 95%ДИ 2,1-3,2) [1]. Выявлена связь между АГ и повышенным риском развития XCH у больных РА в течение в среднем 11,8 лет наблюдения [2], а также преобладание АГ у больных РА и XCH (84%) по сравнению с пациентами без сердечной недостаточности (47%) [4].

По данным шведского регистра в дебюте РА отмечается значимое увеличение риска XCH неишемической и ишемической этиологии (отношение рисков 1,22 и 1,27, соответственно) [26]. Недавно перенесенный ИМ (в течение 6-ти мес) и ИМ в анамнезе имеют статистически значимые корреляции с XCH у больных РА (ОШ 16,1; 95%ДИ 11,0-23,7 и ОШ 6,6; 95%ДИ 5,4-8,0, соответственно) [1]. В исследовании P. Nicola и др. ИБС (в том числе, ИМ и стенокардия) и традиционные факторы риска ССЗ чаще приводили к развитию XCH у РФ-отрицательных, но не РФ-позитивных пациентов с РА [2]. Субклинический атеросклероз сонных артерий чаще выявляется у больных РА, чем в контроле [27].

По данным С. Garza-García и соавт. у больных РА выявили, что наличие дислипидемии является одним из факторов риска развития ДДЛЖ [28]. Однако прямое влияние нарушения липидного обмена и субклинического атеросклероза на развитие XCH не ишемической этиологии не изучено. Также было продемонстрировано, что повышение уровня СРБ > 10 мг/л увеличивает риск развития XCH у больных РА (ОШ 2,6, 95%ДИ 0,8-8,0) [4].

Таким образом, на развитие XCH у больных РА оказывают как традиционные факторы риска ССЗ, так и наличие воспаления.

Мы впервые продемонстрировали изменение эхокардиографических показателей у пациентов с ранним РА. В нашем исследовании у больных ранним РА и ХСН ФВ ЛЖ была выше 60%, и статистически значимо не различалась у больных с ХСН и без ХСН. У одного пациента с постинфарктным кардиосклерозом и реваскуляризацией в анамнезе отмечено снижение ФВ до 39%. В ряде исследований также были выявлены высокие показатели ФВ ЛЖ у больных РА с ХСН [23,29]. Можно предположить, что ХСН у больных РА развивается в основном за счет нарушения диастолической функции миокарда.

Отмечена высокая частота изменения геометрии ЛЖ по данным ЭХО-КГ у больных ранним РА с ХСН. Наиболее частым вариантом изменения геометрии ЛЖ у больных как с ХСН, так и без ХСН являлось концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ (71% и 27%, соответственно). По данным Г.Б. Колотовой нормальная геометрия ЛЖ была изменена в 65% случаев у больных с серопозитивным РА [29]. В исследовании Schau T. и соавт. также наблюдалось превышение частоты концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ у больных РА и ХСН по сравнению с пациентами без РА (48% против 17%; $p=0,001$) [4]. Предполагается, что изменение геометрии левого желудочка является ранним признаком повреждения миокарда, а также триггером для развития ХСН [30]. У больных с ХСН в общей популяции чаще всего выявляется эксцентрическая гипертрофия ЛЖ по данным ЭХО-КГ, в отличие от больных ранним РА. Данную особенность можно объяснить тем, что у больных РА на геометрию ЛЖ преимущественно влияет воспаление, которое приводит к фиброзу миокарда, что способствует развитию ДДЛЖ и ХСН у больных РА. У пациентов с бессимптомной ХСН или наличием ИБС было показано, что при повышении уровня интерлейкина-6, СРБ, фактора некроза опухоли α риск развития ХСН в 2-4 раза выше, чем у пациентов с низкими уровнями этих маркеров и медиаторов воспаления [30]. Другие исследователи показали наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем фактора некроза опухоли α и отношением Е/А [31].

В общей популяции диагностически значимый уровень NT-proBNP для выявления стабильной ХСН составляет > 125 пг/мл с чувствительностью 88% и спе-

цифичностью 92% [32]. В нашей когорте больных ранним РА уровень NT-proBNP, равный 125 пг/мл, продемонстрировал низкую ППЦ – 41%. Для больных ранним РА оптимальной чувствительностью, специфичностью и ППЦ обладает более высокий уровень NT-proBNP, равный 150,4 пг/мл (с чувствительностью 80% и специфичностью 79%). Также L. Tomás и соавт. показали низкую чувствительность/специфичность (69%/51%), положительную (34%) и отрицательную предсказательную ценность (19%) уровня NT-proBNP > 125 пг/мл для выявления любой патологии сердца [31]. Вопрос, чем обусловлены более высокие значения уровня NT-proBNP для ХСН у больных РА, требует дальнейшего изучения, так как на повышение уровня NT-proBNP у больных РА оказывают влияние как поражение сердечной мышцы на фоне ХСН, так и воспаление при РА.

Ограничения исследования. Для нашего исследования имеется ограничение, связанное с небольшим количеством больных с ранним РА и ХСН. Так, для статистически значимой оценки частоты ХСН в разных возрастных группах необходимо большее количество пациентов с ранним РА.

Заключение

Настоящее исследование показывает, что у трети больных РА уже на ранней стадии заболевания выявляется ХСН, преимущественно с сохраненной ФВ. Факторами, ассоциирующимися с наличием ХСН, являются абдоминальное ожирение, уровень СРБ, САД, дислипидемия, ТИМ, ИБС. У пациентов с ранним РА диагностически значимый уровень NT-proBNP для исключения ХСН выше (150,4 пг/мл), чем у пациентов без РА (125 пг/мл). Для пациентов с РА с высокой и умеренной активностью основное внимание должно быть направлено на скрининг факторов риска ССЗ и контроль воспаления для профилактики развития и прогрессирования ХСН.

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. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116:305-11. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.09.039.
2. Nicola P.J., Crowson C.S., Maradit-Kremers H., et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:60-7. DOI:10.1002/art.21560.
3. Crowson C.S., Nicola P.J., Kremers H.M., et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum.* 2005;52:3039-44. DOI:10.1002/art.21349.
4. Schau T., Gottwald M., Arbach O., et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2029-37. DOI:10.3899/jrheum.141647.
5. Novikova D.S., Kirillova I.G., Udachkina E.V., Popkova T.V. Chronic heart failure in patients with rheumatoid arthritis (part 1): prevalence, peculiarities of etiology and pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):703-10 (In Russ.) [Новикова Д.С., Кириллова И.Г., Удачкина Е.В., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):703-710]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.

6. Belenkov Yu. N. Patients with CHF in the Russian outpatient practice: features of the contingent, diagnosis and treatment (based on EPOHA-O-CHF study). Heart Failure. 2004;5(1):4-7 (In Russ.) [Беленков, Ю.Н. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):4-7].
7. Mustonen J., Laakso M., Hirvonen T., et al. Abnormalities in left-ventricular diastolic function in male-patients with rheumatoid-arthritis without clinically evident cardiovascular-disease. Eur J Clin Invest. 1993;23:246-53. DOI:10.1111/j.1365-2362.1993.tb00769.x.
8. Corrao S., Salli L., Arnone S., et al. Echo- Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. Eur J Clin Invest. 1996;26:293-7. DOI:10.1046/j.1365-2362.1996.133284.x.
9. Wislowska M., Sypula S., Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. Clin Rheumatol. 1998;17:369-77. DOI:10.1007/bf01450894.
10. Birdane A., Korkmaz C., Ata N., et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. Echocardiography. 2007;24:485-93.
11. Aslam F., Bandiali S.J., Khan N.A., Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(4):534-43. DOI:10.1002/acr.21861.
12. Davis III J.M., Roger V.L., Crowson C.S., et al. The presentation and outcome of heart failure in persons with rheumatoid arthritis differs from that of the general population. Arthritis Rheum. 2008;58(9):2603-2611. DOI:10.1002/art.23798.
13. Recommendations for cardiovascular prevention. The Committee of Russian Society of Cardiology (RSC) experts. Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika 2011;10(6):1-44 (In Russ.) [Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6):1-44]. DOI:10.15829/1728-8800-2011-6.
14. National recommendations of Society of Heart Failure Specialists (SHFS), Russian Society of Cardiology (RSC) and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM) on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Heart Failure. 2013;81(7):379-472 (In Russ.) [Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2013;81(7):379-472]. DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860.
15. Laffitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? J. Am Coll Cardiol. 2009;54:625-7. DOI:10.1016/j.jacc.2009.04.058.
16. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006;7:79-108. DOI:10.1016/j.euje.2005.12.014.
17. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2009;10(2):165-93. DOI:10.1093/ejechocard/jep007.
18. Norton S., Koduri G., Nikiphorou E. Study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. Rheumatology. 2013;52:99-110. DOI:10.1093/rheumatology/kes262.
19. Løgstrup B.B., Ellingsen T., Pedersen A.B., Kjaersgaard A. et al. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. Eur J Clin Invest. 2018;48(5):e12915. DOI:10.1111/eci.12915.
20. Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L., et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years. Arthritis Rheum. 2005;52:412-20. DOI:10.1002/art.20855.
21. Khalid U., Egeberg A., Ahlehoff O., et al. Incident heart failure in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. J Am Heart Assoc. 2018;7(2):e007227. DOI:10.1161/JAHA.117.007227.
22. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H., et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):1495-539. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.020.
23. Liang K.P., Myasoedova E., Crowson C.S., et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1665-70. DOI:10.1136/ard.2009.124362.
24. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:305-13. DOI:10.1056/NEJMoa020245.
25. Slack J.D., Waller B. Acute congestive-heart-failure due to the arthritis of rheumatoid-arthritis: Early diagnosis by endomyocardial biopsy - a case-report. Angiology. 1986;37:477-82. DOI:10.1177/000331978603700609.
26. Mantel A., Holmqvist M., Andersson D.C. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69(10):1275-85. DOI:10.1016/j.jacc.2016.12.033.
27. Gottdiener J.S., Arnold A. M., Aurigemma G. P., et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1628-37. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00582-9.
28. Garza-García C., Sánchez-Santillán R., Orea-Tejeda A., et al. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. ISRN Cardiol. 2013;635439. DOI:10.1155/2013/635439.
29. Kolotova G.B. Morphofunctional state peculiarities and types of left heart remodeling in patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika. 2008;3:35-41 (In Russ.) [Колотова Г.Б. Особенности морфофункционального состояния и типы ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика. 2008;3:35-41].
30. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66:76-80. DOI:10.1136/ard.2006.053710.
31. Tomáš L., Lazúrová I., Pundová L., et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. Clin Rheumatol. 2013;32:61-6. DOI:10.1007/s10067-012-2091-4.
32. Hess G., Runkel S., Zdunek D. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease. Clin Lab. 2005;51(3-4):167-72.

About the Authors:

Irina G. Kirillova – MD, Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Diana S. Novikova – MD, PhD, Leading Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Tatiana V. Popkova – MD, PhD, Leading Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Helen V. Udachkina – MD, Researcher, Rheumocardiology Laboratory, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Evgenia I. Markelova – MD, Senior Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Yulia N. Gorbunova – MD, Researcher, Systemic Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Yulia O. Korsakova – MD, Doctor of Ultrasonic Diagnostics, Laboratory of Instrumental and Ultrasonic Diagnostics, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Svetlana N. Gluchova – Researcher, Educational and Methodical Department, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Сведения об авторах:

Кириллова Ирина Геннадьевна – н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., в.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой

Удачкина Елена Васильевна – н.с., лаборатория ревматологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Маркелова Евгения Иннокентьевна – с.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой

Горбунова Юлия Николаевна – н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой

Корсакова Юлия Олеговна – врач, лаборатория инструментальной и ультразвуковой диагностики, НИИР им. В.А. Насоновой

Глухова Светлана Николаевна – н.с., учебно-методический отдел, НИИР им. В.А. Насоновой

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике

Михаил Михайлович Лукьянов*, Анна Васильевна Концевая,
Азалия Орозбековна Мырзаматова, Михаил Борисович Худяков,
Елена Юрьевна Окшина, Егор Викторович Кудряшов

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

Цель. Оценить структуру мультиморбидности, исходы и потенциальный эффект применения дапаглифлозина у больных с сочетанием сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и сахарного диабета (СД) второго типа в российской клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы данные 10 регистров с включением 22957 человек, включая 4370 с СД 2 типа в 6 регионах России. Проведено моделирование сценариев снижения смертности от всех сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу ССЗ среди групп пациентов с СД в сочетании с инфарктом миокарда (ИМ) и СД в сочетании с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНсФВ) на основе данных Федерального регистра СД, регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН, относительных рисков, ассоциированных с анализируемыми неблагоприятными событиями по результатам исследования DECLARE.

Результаты. При анализе данных всех 22957 больных с ССЗ, включенных в регистры, выявлено, что доля больных с коморбидным СД составила в среднем 19,0%. Из различных диагнозов сердечно-сосудистой патологии наиболее часто сочетание с СД регистрировалось у больных, перенесших ИМ – 24,0% и острое нарушение мозгового кровообращения – 22,5%; с наличием хронической сердечной недостаточности – 24,0%. В регистре РЕКВАЗА (Рязань) за 4 года наблюдения 699 пациентов с сочетанием ССЗ и СД смертность от всех причин составила 20,9%, а от сердечно-сосудистых причин – 15,6%. На фоне приема дапаглифлозина смоделированное количество потенциально предотвращенных сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года в России составит 39124, а сердечно-сосудистых госпитализаций – 37440. Количество потенциально предотвращенных смертей от всех причин среди пациентов с СД в сочетании с СНсФВ составит 4543, сердечно-сосудистых смертей – 1995, а число предотвращенных сердечно-сосудистых госпитализаций – 7072.

Заключение. По данным регистров больных ССЗ в шести регионах России выявлено, что в реальной клинической практике доля лиц с коморбидным СД составила в среднем 19% как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах. Данные подгруппы мультиморбидных пациентов имеют наиболее высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений и наибольшее число показаний для назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз за счет воздействия как на ССЗ, так и на СД.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, амбулаторный и госпитальный регистры, проспективное наблюдение, дапаглифлозин.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Худяков М.Б., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):59-68. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-03

Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice

Mikhail M. Loukianov*, Anna V. Kontsevaya, Azaliya O. Myrzamatova, Mikhail B. Khudyakov, Elena Y. Okshina, Egor V. Kudryashov
National Medical Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To evaluate the structure of multimorbidity, outcomes and the potential effect of dapagliflozin in patients with a combination of cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes in Russian clinical practice.

Material and methods. The data of 10 registries with the inclusion of 22957 people, including 4370 with type 2 diabetes in 6 regions of the Russian Federation, were analyzed. Scenarios for reducing mortality from all and cardiovascular causes and hospitalizations for CVD were simulated among groups of patients with diabetes combined with myocardial infarction (MI) and diabetes combined with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) based on data from the Federal Registry of diabetes, the RECVASA and REGION registries, relative risks associated with analyzed adverse events from the DECLARE study.

Results. When analyzing the data of all 22957 patients with CVD included in the registries, it was found that the proportion of patients with comorbid diabetes was on average 19.0%. Of the various diagnoses of CVD, the combination with diabetes was most often recorded in patients that had MI – 2.0%, stroke – 22.5% and heart failure – 24.0%. In the RECVASA registry (Ryazan) for 4 years of follow-up of 699 patients with a combination of CVD and diabetes mortality from all causes was 20.9%, and from cardiovascular causes – 15.6%. The simulated number of potentially prevented car-

cardiovascular deaths with dapagliflozin taking in patients with diabetes combined with MI for 4 years in Russia will be 39124, and 37440 cardiovascular hospitalizations. The number of potentially preventable deaths from all causes among patients with diabetes combined with HFrEF will be 4543, cardiovascular deaths in 1995, and the number of prevented cardiovascular hospitalizations will be 7072.

Conclusion. According to data from the registries of CVD patients in 6 regions of the Russian Federation, it was revealed that in real clinical practice the proportion of people with comorbid diabetes averaged 19% both at the outpatient and hospital stages. These subgroups of multimorbid patients have both the highest risk of developing fatal and non-fatal cardiovascular complications, and the largest number of indications for prescribing drugs that affect the prognosis due to effects on both CVD and diabetes.

Keywords: cardiovascular diseases, diabetes, outpatient and hospital registries, follow-up, outcomes, dapagliflozin.

For citation: Loukianov M.M., Kontsevaya A.V., Myrzamatova A.O., Khudyakov M.B., Okshina E.Y., Kudryashov E.V. Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):59-68. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-03

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

Received / Поступила: 16.01.2020

Accepted / Принята в печать: 20.01.2020

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности больных с сахарным диабетом (СД) [1]. В свою очередь СД – один из основных факторов риска (ФР) раннего развития и прогрессирования ССЗ. В многочисленных отечественных и зарубежных работах продемонстрировано стойкое увеличение частоты нарушений углеводного обмена с возрастом. В Российской Федерации (РФ), как и во многих других странах, прослеживается старение населения, растет доля лиц пожилого возраста. Соответственно, в ближайшие годы среди населения будет возрастать доля лиц с СД [1-4].

Больные с сочетанием ССЗ и СД имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений, в частности, у таких пациентов, как минимум, в 2 раза чаще развивается ишемический инсульт. Вопрос о коморбидности СД и ССЗ, ее прогностическом значении остается одним из наиболее актуальных и практически важных в современной медицине [4-6]. В последние несколько лет появились результаты ряда исследований, подтверждающие улучшение ближайших исходов у пациентов с СД и ССЗ при использовании глюкозоснижающей терапии. Положительная динамика результатов лечения больных с сочетанием ССЗ и СД в первую очередь может быть обусловлена использованием препаратов, улучшающих прогноз, а также их широким применением в лечении коморбидных состояний [5, 7-9].

Наличие СД у пациентов с ССЗ ассоциируется с худшим прогнозом, который может быть существенно улучшен с использованием адекватной медикаментозной терапии. В то же время остается не до конца ясным, насколько лекарственные препараты, назначенные по поводу СД, влияют на отдаленные исходы (смертность, развитие СС осложнений, число госпи-

тализаций по поводу ССЗ) у данной категории пациентов в реальной клинической практике. Одной из групп лекарственных препаратов для лечения СД, обладающих доказанным благоприятным действием на прогноз, включая смертность от СС причин, являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (НГЛТ-2), в частности, дапаглифлозин [10]. Важным методом доказательной медицины для оценки ассоциации лекарственной терапии и исходов у больных с хроническими неинфекционными заболеваниями являются проспективные медицинские регистры [11].

Данные регистров больных ССЗ с СД позволяют оценить особенности коморбидности, лечения и исходов у больных с сочетанием данных заболеваний [12-19], а имеющиеся в регистрах данные могут быть использованы для анализа мультиморбидной популяции в РФ, а также для оценки возможности применения новых препаратов и прогнозирования их эффективности [20-23].

В связи с вышеизложенным представляется важной и актуальной целью исследования – оценить структуру мультиморбидности, исходы и потенциальный эффект применения дапаглифлозина у больных с сочетанием ССЗ и СД 2 типа в российской клинической практике.

Материал и методы

Проанализированы данные 10 регистров с включением в общей сложности 22957 человек (средний возраст $67,0 \pm 12,6$ лет; 44,7% мужчин), включая 4370 с СД второго типа в следующих регионах РФ: Москва, Рязань, Курск, Московская область, Тула, Ярославль. Четыре из этих исследований являются амбулаторными проспективными (наблюдение в течение 2-4 лет), а 6 – госпитальными, из которых в 5 реги-

страх проводилось проспективное наблюдение в течение 2-4 лет.

Госпитализациями по поводу ССЗ считали все случаи госпитализаций по поводу острых или нарастающих хронических проявлений СС патологии. Госпитализации по поводу ССЗ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) анализировали дополнительно. Данные госпитализации условно расценивали как, по поводу ХСН, вне зависимости от кардиоваскулярной мультиморбидности.

Алгоритм включения пациентов в регистры ССЗ.

1. *Регистр РЕКВАЗА* (Рязань). Включено 3690 человек, постоянно проживающих в г. Рязани и Рязанской области, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани и Рязанской области в период март-май 2012 г., сентябрь-октябрь 2012 г. и январь-февраль 2013 г., у которых в амбулаторной карте указано наличие диагноза артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, фибрилляции предсердий (ФП) и их сочетаний.

2. *Регистр РЕКВАЗА-Клиника* (Москва). Включено 8851 человек, постоянно проживающих в г. Москве, госпитализированных в НМИЦПМ в апреле 2013 г. - марте 2019 г., имеющих в клиническом диагнозе истории болезни указание на наличие АГ, ИБС, ХСН, ФП и их сочетаний.

3. *Регистр РЕКВАЗА-Клиника* (Московская область). Включено 5778 человек, постоянно проживающих в г. Московской области, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ ПМ в апреле 2013 г. - марте 2019 г., имеющих в клиническом диагнозе истории болезни указание на наличие АГ, ИБС, ХСН, ФП и их сочетаний.

4. *Регистр РЕКВАЗА ФП Курск*. Включено 502 пациента с ФП, проживающих в г. Курск, госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой помощи за период июнь 2013 г. - май 2014 г.

5. *Регистр РЕКВАЗА ФП – Москва*. Включено 508 человек с ФП, проживающих в г. Москве, госпитализированных в ФГБУ НМИЦПМ в апреле 2013 г. - марте 2014 г.

6. *Регистр РЕКВАЗА ФП-Тула*. Включено 1225 пациентов с ФП, проживающих в г. Тула и в Тульской области, госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в январе-декабре 2013 г.

7. *Регистр РЕКВАЗА ФП-Ярославль*. Включено 404 пациента с ФП, проживающих в г. Ярославль, обратившихся в 2 поликлиники г. Ярославля за период январь-декабрь 2013 г.

8. *Регистр РЕГИОН-ПО* (Рязань). Включено 475 человек, проживающих в г. Рязани и Рязанской области, впервые обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани и Рязанской области в период 2014-2015 гг. после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

9. *Регистр РЕГИОН-ЛД* (Рязань). Включено 511 человек, проживающих в г. Рязани и Рязанской области, перенесшие ОНМК любой давности, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани и Рязанской области в период 2012-2013 гг.

10. *Регистр РЕГИОН-Москва*. Включено 900 человек, постоянно проживающих в г. Москва, госпитализированных в один из сосудистых центров на базе клинической больницы г. Москва за период 2012-2017 гг., имеющих в клиническом диагнозе истории болезни указание на ОНМК.

Подробное описание дизайна, протоколы регистров РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-ФП и РЕГИОН, формирования электронной базы данных, а также анализ кардиальной и некардиальной морбидности были опубликованы нами ранее [16-19].

В рамках проспективного этапа наблюдения оценивалась доля умерших от всех причин и от СС причин, а также частота развития нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), частота госпитализаций по поводу ССЗ. Сбор информации о жизненном статусе, а также о вышеперечисленных событиях за период наблюдения оценивались на срок не менее, чем через год после референсного визита в поликлинику в амбулаторных регистрах, после референсной госпитализации в госпитальных регистрах.

Для оценки потенциального эффекта дапаглифлозина у больных с сочетанием ССЗ и СД использовали данные регистров РФ и результаты международного исследования DECLARE.

Были использованы следующие критерии эффективности: снижение смертности от всех причин, смертности от ССЗ, частоты госпитализаций по поводу ХСН. Проведено моделирование сценариев снижения смертности от всех и СС причин и госпитализаций по поводу ССЗ среди групп пациентов с СД в сочетании с ИМ и ХСН со сниженной ФВ на основе данных Федерального регистра СД, регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН, относительных рисков (ОР), ассоциированных с анализируемыми неблагоприятными событиями по результатам субанализов исследования DECLARE-TIMI 58 Trial (влияние дапаглифлозина на СС события).

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет STATA 15.0. При анализе результатов использовались методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы, а также 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального). Значимость различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использова-

Table 1. The prevalence of diabetes mellitus in patients from the registries of cardiovascular diseases (summarized data from 10 registries RECVASA and REGION)

Таблица 1. Доля лиц с сахарным диабетом среди пациентов, включенных в регистры ССЗ (обобщенные данные 10 регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН)

Группы пациентов	Численность группы, n	Сахарный диабет, n (%)*
АГ	21224	4278 (20,2)
ИБС	13026	2944 (22,6)
ХСН	10906	2621 (24,0)
ФП	8671	1680 (19,4)
ИМ	6215	1492 (24,0)
ОНМК	4724	1063 (22,5)
БОД	5327	1120 (21,0)
ХБП	7892	1972 (25,0)
БОП	15425	3956 (19,8)
Анемия	1689	427 (25,3)
Ожирение	5646	1947 (34,5)
Все пациенты	22957	4370 (19,0)

*Представлена доля (%) от общего числа пациентов

АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, БОД – болезни органов дыхания, ХБП – хронические болезни почек, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, БОП – болезни органов пищеварения

нием критерия хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Анализ данных регистров сердечно-сосудистых заболеваний в 6 регионах Российской Федерации

При анализе данных всех 22957 больных с ССЗ, включенных в регистры (табл. 1), выявлено, что доля больных с коморбидным СД составила в среднем 19,0% (4370 из 22957 человек). Среди больных с СД преобладали женщины (60,5%), доля мужчин со-

ставила 30,5%. Доля случаев сочетания ССЗ и СД была значимо больше среди женщин (20,9%), чем среди мужчин (16,7%; $p = 0,0001$). Больные с сочетанием ССЗ и СД были старше, чем без наличия СД ($69,2 \pm 10,1$ и $66,4 \pm 13,0$; $p < 0,001$), в т.ч. мужчины ($66,2 \pm 10,1$ и $63,5 \pm 13,1$; $p < 0,001$) и женщины ($71,1 \pm 9,7$ и $68,9 \pm 12,5$; $p < 0,001$).

Из различных диагнозов ССЗ наиболее часто сочетание с СД регистрировалось у больных, перенесших ИМ – 24,0% и ОНМК – 22,5%; с наличием ХСН – 24,0%. Из некардиальных заболеваний наиболее часто ССЗ сочетались с ожирением – 34,5%; анемией – 25,3% и хронической болезнью почек (ХБП) – 25,0%.

В табл. 2 представлены обобщенные данные о возрастных и гендерных характеристиках больных с сочетанием ССЗ, СД при наличии и отсутствии перенесенного ранее ИМ, ХБП.

Важно отметить, что доля пациентов с СД, но без ИМ, ХСН и ХБП составила 19,0% (832 из 4370), из них 38% (316) мужчин и 62% (516) женщин. Таким образом, у больных с СД в 81% случаев имелись также коморбидные ХСН и/или ИМ и/или ХБП. В случае дополнительного учета числа случаев ОНМК доля лиц с сочетанием СД и ХСН и/или ИМ и/или ОНМК и/или ХБП составила 91,9% (4018 из 4370).

Раннее (преждевременное) развитие ССЗ у больных СД (возраст мужчин < 55 лет, женщин < 65 лет), было выявлено в 19,1% случаев. Из них – 198 (23,8%) мужчин и 635 (76,2%) женщин. Средний возраст составил $48,6 \pm 5,6$ и $58,2 \pm 5,9$ лет, соответственно.

Проанализированы данные об исходах, СС событиях за время проспективного наблюдения: в регистрах РЕКВАЗА (Рязань), РЕГИОН-ЛД (Рязань), РЕГИОН-Москва – 4 года; в регистрах РЕКВАЗА ФП-Москва, РЕКВАЗА ФП-Курск, РЕКВАЗА ФП-Ярославль, РЕГИОН-ПО (Рязань) – 2 года. Общее число больных

Table 2. Age and gender characteristics of patients with a combination of diabetes mellitus, cardiovascular diseases and the presence/absence of chronic kidney disease (summarized data in 10 registries)

Таблица 2. Возрастные и гендерные характеристики больных с сочетанием сахарного диабета, ССЗ и наличием/отсутствием ХБП (обобщенные данные 10 регистров)

Группы пациентов	Средний возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
ИМ (все; n=1286; 29,4%*)	69,3±9,7	706 (54,9)	580 (45,1)
ХСН (все; n=2621; 60,0%*)	70,3±9,8	992 (37,8)	1629 (62,2)
ХБП (все; n=1971; 45,1%*)	70,4±10,1	728 (36,9)	1243 (63,1)
ИМ+ХСН (n=939; 21,5%*)	70,0±9,6	496 (52,8)	443 (47,2)
ИМ+ХБП (n=615; 14,1%*)	71,1±9,6	326 (53,0)	289 (47,0)
ХСН+ХБП (n=1281; 29,3%*)	71,4±9,6	463 (36,1)	818 (63,9)
ИМ+ХСН+ХБП (n=491; 11,2%*)	71,8±9,3	253 (51,5)	238 (48,5)
Все пациенты с СД в 10 регистрах (n=4370 из 22957; 19,0%)	69,2±10,1	1713 (39,2)	2657 (60,8)

Представлены обобщенные данные 10 регистров в виде взвешенных средних величин

*Доля от всех случаев СД

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек

Table 3. Outcomes in patients with a combination of cardiovascular diseases and diabetes mellitus included in the RECVASA and REGION registries (prospective observation data in 7 registers)

Таблица 3. Исходы у больных сочетанием ССЗ и сахарного диабета, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕГИОН (данные проспективного наблюдения в 7 регистрах)

Группы пациентов	Смерть от всех причин, n (%)	Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	Нефатальный мозговой инсульт, n (%)
ИМ (все; n=287)	105 (36,6)	23 (8,0)	23 (8,0)
ХСН (все; n=1023)	277 (27,1)	40 (3,9)	65 (6,4)
ХБП (все; n=530)	139 (26,2)	23 (4,3)	34 (6,4)
ИМ+ХСН (n=247)	92 (37,7)	22 (8,9)	20 (8,1)
ИМ+ХБП (n=123)	48 (39,0)	11 (8,9)	123 (9,8)
ХСН+ХБП (n=444)	127 (28,6)	21 (4,7)	32 (7,2)
ИМ+ХСН+ХБП (n=116)	47 (40,5)	11 (9,5)	12 (10,3)
Все пациенты с СД в 7 регистрах (n=1356)	356 (26,2)	48 (3,5)	76 (5,6)

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек

Table 4. Outcomes in patients with a combination of cardiovascular diseases and diabetes mellitus included in the RECVASA registry (data of prospective observation for 4 years; Ryazan, n=3690)

Таблица 4. Исходы у больных сочетанием ССЗ и сахарного диабета, включенных в регистр РЕКВАЗА (данные проспективного наблюдения за 4 года; г. Рязань, n=3690)

Группы пациентов	Смерть от всех причин, n (%)	Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	Нефатальный мозговой инсульт, n (%)
ИМ (все; n=112)	40 (35,7)	32 (28,6)	8 (7,1)	7 (6,3)
ХСН (все; n=569)	129 (22,7)	97 (17,1)	13 (2,3)	17 (3,0)
ХБП (все; n=355)	82 (23,1)	59 (16,6)	9 (2,5)	12 (3,4)
ИМ+ХСН (n=111)	39 (35,1)	31 (27,9)	8 (7,2)	7 (6,3)
ИМ+ХБП (n=68)	27 (39,7)	21 (30,9)	5 (7,4)	4 (5,9)
ХСН+ХБП (n=307)	77 (25,1)	56 (18,2)	9 (2,9)	11 (3,6)
ИМ+ХСН+ХБП (n=68)	27 (39,7)	21 (30,9)	5 (7,4)	4 (5,9)
Все пациенты с СД в регистре (n=699)	146 (20,9)	109 (15,6)	13 (1,9)	18 (2,6)

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек

с СД, включенных в регистры с длительностью наблюдения 4 года, составило 985 человек, а в регистрах с двухлетним наблюдением – 371 человек.

При обобщении данных 7 проспективных регистров (длительность наблюдения от 2 до 4 лет) смертность составила в среднем 26,2% (умерло 356 пациентов из 1356; табл. 3). Наиболее высокой смертность была у больных, перенесших ИМ (36,6%), особенно при сочетании данного СС осложнения с ХСН (37,7%); ХБП (39,0%); ХСН и ХБП (40,5%), т.е. в 1,4-1,5 раза выше, чем в среднем для всех случаев СД. Средняя длительность наблюдения составила 3,5 лет.

Среди регистров с четырехлетним наблюдением наиболее высокая смертность зарегистрирована в регистрах РЕГИОН-ЛД (Рязань) и РЕГИОН-Москва (41,0% и 38,1%), наименьшая – в регистре РЕКВАЗА, Рязань (20,9%), среди регистров с двухлетним наблюдением наиболее высокая смертность зарегистрирована в регистре РЕКВАЗА ФП-Курск (43,3%, с учетом госпитальной летальности, и 29,9% в постгоспитальном периоде), наименьшая – в регистре РЕКВАЗА ФП-Москва (8,5%).

Данные о смертности от всех причин и от СС причин приведены в совокупности только для регистра РЕКВАЗА (Рязань), т.к. в данном регистре информация о причинах смерти была известна в 95% случаев, а в остальных регистрах доля летальных случаев с известной причиной смерти не превышала 50%. В регистре РЕКВАЗА (Рязань) за 4 года наблюдения 699 пациентов с сочетанием ССЗ и СД смертность от всех причин составила 20,9% (146 случаев), а от СС причин – 15,6% (109 случаев; табл. 4).

В подгруппах «ИМ+ХСН+ХБП» и «ИМ+ХБП» зарегистрирована наиболее высокая смертность от всех причин (39,7%) и от СС причин (30,9%). Следует отметить, что у всех 68 больных с сочетанием ХБП и перенесенного ИМ также диагностировалась и ХСН (в 100% случаев), в то время как из 111 пациентов с сочетанием ИМ и ХСН дополнительно имела место ХБП у 68 (61,3%) больных.

Доля лиц с развитием нефатального ИМ в самой мультиморбидной подгруппе «ИМ+ХСН+ХБП» была наибольшей за время наблюдения как в регистре РЕКВАЗА (7,4%), так и в среднем по данным 7 регистров

Table 5. Number of hospitalizations for cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus included in the RECVASA and REGION registries (data for the prospective observation period in 7 registries)

Таблица 5. Число госпитализаций по поводу ССЗ у больных сахарным диабетом, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕГИОН (данные за период проспективного наблюдения в 7 регистрах)

Группа пациентов	Число пациентов, госпитализированных по поводу ССЗ, n (%)	Общее число госпитализаций по поводу ССЗ, n
ИМ (все; n=287)	91 (31,7)	179
ХСН (все; n=1023)	272 (26,6)	474
ХБП (все; n=530)	143 (26,9)	224
ИМ+ХСН (n=247)	87 (35,2)	175
ИМ+ХБП (n=123)	45 (36,6)	83
ХСН+ХБП (n=444)	131 (29,5)	208
ИМ+ХСН+ХБП (n=116)	45 (38,8)	83
Все пациенты с СД в 7 регистрах (n=1356)	311 (22,9)	523
ИМ – инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек		

Table 6. The proportion of repeated hospitalizations of their total number in patients with a combination of cardiovascular disease and diabetes with reduced or preserved left ventricle ejection fraction

Таблица 6. Доля повторных госпитализаций от общего их числа у больных с сочетанием ССЗ и СД при сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Группа пациентов	ФВЛЖ<45% (n=37)	ФВЛЖ≥45% (n=316)	p
ХСН+ИМ в анамнезе	18,2%	53,9%	0,009
ХСН без ИМ в анамнезе	57,1%	59,3%	0,91
Все пациенты с известной ФВЛЖ (n=353)	25,0%	47,1%	0,057
ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка			

(9,5%). По обобщенным данным всех проспективных регистров в подгруппе «ИМ+ХСН+ХБП» (116 из 1356 пациентов; 8,6% от всех включенных в регистры с сочетанием ССЗ и СД) была также наибольшей и доля случаев развития нефатальных ОНМК за период наблюдения (10,3%).

У больных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ<45%) по сравнению с подгруппой «ХСН и ФВ≥45%» по данным 7 регистров чаще имели место случаи смерти от всех причин (29,7% и 20,6%, $p=0,003$), а также случаи госпитализации по поводу ХСН (40,5% и 35,1%; $p=0,43$). Доля умерших от СС причин в регистре РЕКВАЗА была

выше у лиц с ФВЛЖ<45%, чем среди лиц с ФВЛЖ≥45% (40,0% и 18,7%, соответственно, $p=0,046$).

Всего за время наблюдения было госпитализировано 356 из 1356 пациентов с СД (22,9%), в т.ч. с диагнозом ХСН – 272 из 2013 (26,6%) пациентов (табл. 5). Важно подчеркнуть, что доля госпитализированных пациентов с диагнозом ХСН была в 2,4 раза больше, чем у пациентов без ХСН (11,3%; 39 из 345; $p=0,0001$). При этом доля повторных госпитализаций от общего их числа была в 2,1 раза больше (42,6% по сравнению с 20,4%).

Доля пациентов с сочетанием ССЗ, СД и ХСН со сниженной ФВЛЖ, госпитализированных по поводу ССЗ (условно, по поводу ХСН) составила 40,5%, что существенно не отличалось от таковой у пациентов с сохраненной ФВЛЖ – 35,1% ($p=0,46$), в т.ч. у лиц с ИМ в анамнезе (32,1% и 47%; $p=0,46$) и без перенесенного ИМ (44,4% и 29,6%; $p=0,34$). Проанализирована также доля повторных госпитализаций от общего их числа у пациентов с сочетанием ССЗ, СД и ХСН при наличии сниженной и сохраненной ФВЛЖ (табл. 6). В целом статистически значимых различий между группами не было, но среди больных с перенесенным ИМ доля повторно госпитализированных была выше в группе с сохраненной ФВЛЖ. Возможно, это было отчасти обусловлено более высокой смертностью в группе пациентов со сниженной ФВЛЖ.

Среди больных с ХСН доля госпитализированных за период наблюдения (38,8%) и доля повторных госпитализаций от общего их числа (45,9%) за период наблюдения были наибольшими в подгруппе «ХСН+ИМ+ХБП», т.е. у наиболее мультиморбидных пациентов, что превышало аналогичные показатели у лиц с ХСН без ИМ и ХБП (24,1%; госпитализировано 185 из 799 пациентов, $p=0,0003$; доля повторных госпитализаций – 38,1%). Более детальный анализ подгрупп госпитализировавшихся по поводу ССЗ больных в сравниваемых регистрах будет представлен в последующих публикациях.

Данные отечественных регистров позволяют провести моделирование эффекта применения дапаглифлозинов в российской клинической практике с учетом данных исследования DECLARE и его субанализов.

Результаты моделирования потенциального эффекта применения дапаглифлозина (Dapagliflozin) в российской клинической практике

Согласно результатам субанализов исследования DECLARE-TIMI 58 терапия дапаглифлозином приводила к лучшему прогнозу среди групп пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ и СД в сочетании с ИМ (табл. 7).

Table 7. The risk of adverse events among patients with diabetes with dapagliflozin therapy (according to the DECLARE study)
Таблица 7. Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД на фоне терапии дапаглифлозином
(по данным исследования DECLARE)

Конечная точка	ОР (95%ДИ)	р	Ссылка
Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД			
Смерть от сердечно-сосудистых причин/госпитализация по поводу ХСН	0,83 (0,73-0,95)	0,005	[10]
Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД в сочетании с ИМ			
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,92 (0,69-1,23)	0,56	[28]
Госпитализация по поводу ХСН	0,71 (0,53-0,94)	0,77	[28]
Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ			
Смерть от всех причин	0,59 (0,40-0,88)	0,016	[29]
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,55 (0,34-0,90)	0,012	[29]
Госпитализация по поводу ХСН	0,64 (0,43-0,95)	0,449	[29]

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса

Table 8. Indicators used to calculate the potential effect of dapagliflozin in a population of patients with diabetes mellitus in combination with myocardial infarction or with heart failure with a reduced ejection fraction (Sources: Federal Registry of Diabetes Mellitus, RECVASA-Ryazan Registry, DECLARE study)

Таблица 8. Показатели, применяемые для расчетов потенциального эффекта дапаглифлозина в популяции пациентов с СД в сочетании с ИМ, а также с сочетанием СД и ХСН со сниженной ФВ (источники: Федеральный регистр СД, регистр РЕКВАЗА-Рязань, исследование DECLARE)

Параметр	Данные для расчетов	Источники
Всего пациентов с СД в сочетании с ИМ, n	136798	Регистр СД II [23]
Доля госпитализированных пациентов по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, %	44,1	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
Кратность госпитализаций, n	2,14	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
Доля сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, %	28,6	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
% снижения числа госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ, %	29	Исследование DECLARE [28]
% снижения числа случаев сердечно-сосудистой смерти среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, %	8	Исследование DECLARE [28]
Всего пациентов с СД в сочетании с ХСН	37312	Регистр СД II [23]
Доля госпитализированных пациентов по поводу ССЗ среди СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	40,5%	Регистры РЕКВАЗА, РЕГИОН
Кратность госпитализаций, n	1,3	Регистры РЕКВАЗА, РЕГИОН
Доля общей смертности у пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ	29,7%	Регистры РЕКВАЗА, РЕГИОН
Доля сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ, %	40	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
% снижения госпитализации по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	36	Исследование DECLARE [29]
% снижения общей смертности среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	41	Исследование DECLARE [29]
% снижения сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	45	Исследование DECLARE [29]

СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, РФ – Российская Федерация, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса

Сценарий моделирования потенциальной эффективности применения дапаглифлозина, связанной с СС смертностью и госпитализацией у пациентов с СД в сочетании с ИМ в течение 4 лет

По данным Федерального регистра СД в РФ в 2017 году было зарегистрировано 136798 пациентов с СД в сочетании с ИМ [23]. По данным Регистра РЕКВАЗА Рязань за 4 года доля смертей от ССЗ составила 28,6%, доля госпитализированных пациентов по поводу ССЗ

среди пациентов с СД в сочетании с ИМ составила 44,1%, кратность госпитализаций была равна 2,14 (табл. 8).

Смоделированное число СС смертей в РФ за 4 года для лиц с СД в сочетании с ИМ составило 39124 человек (табл. 8). Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ в Российской популяции за 4 года составило 129102. Используя величину ОР изучаемых событий на фоне

терапии дапаглифлозином [10, 28-29], был проанализирован эффект сокращения потенциального числа предотвращенных СС смертей и госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ в РФ за 4 года.

Таким образом на фоне приема препарата дапаглифлозина число потенциально предотвращенных СС смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года составит 39 124, а СС госпитализаций – 37440, соответственно (табл. 8). Дапаглифлозин показал в исследовании снижение смертности от СС причин, хотя разница не была статистически значимой.

Сценарий моделирования потенциальной эффективности применения дапаглифлозина, связанной с общей и СС смертностью и госпитализацией по поводу ССЗ у пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в течение 4 лет

Смоделированное число смертей от всех причин в РФ за 4 года для лиц с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ составило 11082 человек, число СС смертей – 4432, соответственно (табл. 9). Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в Российской популяции за 4 года составило 19645. Используя величину ОР изучаемых событий на фоне терапии дапаглифлозином [10,28-29], был проанализирован эффект сокращения потенциального числа предотвращенных смертей от всех и СС причин и госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в РФ за 4 года. Так, число потенциально предотвращенных смертей от всех причин среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ на фоне приема препарата дапаглифлозина за 4 года составит 4543, смертей от СС причин – 1995, а число предотвращенных СС госпитализаций – 7072 (табл. 9).

Обсуждение

Результаты анализа данных 10 регистров больных ССЗ в 6 регионах РФ (всего включено 22957 человек) выявили, что в реальной клинической практике доля пациентов с коморбидным СД составила в среднем 19,0% (n=4370), в т.ч. в госпитальных регистрах – 19,03% (16,1-25,3%). Это практически совпадает с данными исследования, проведенного в четырех других странах (Дания, Великобритания, Грузия, Новая Зеландия) – 19,1% [8], но несколько меньше, чем в исследовании, выполненном в США (29,6%) [9], и существенно ниже, чем в регистре REACH (43,6%) и в многоцентровом регистровом исследовании в Бразилии (56,5%) [12-13].

По данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН среди больных с сочетанием ССЗ и СД в значительной части

случаев имеют место: перенесенный ИМ – 29,4% (11,6-37,4%), ХСН – 60,0% (30,9-98,4%) и ХБП – 45,1% (12,7-54,7%). Наиболее близкими к этим значениям оказались данные исследования, проведенного в Польше [14], где доля пациентов с перенесенным ИМ составила 23,8%, с ХСН – 61,7%, ХБП – 27,7%. Однако в большинстве как зарубежных, так и российских регистров таких пациентов оказалось существенно меньше. Так, в исследовании, проведенном в США [15], пациентов с ИМ в анамнезе было 21,5%, с ХСН – 27%, с ХБП – 7,3%. В регистре ПРОФИЛЬ пациенты с перенесенным ИМ составили 17,9%, с ХСН – 30,3%, что сопоставимо и с результатами регистров в различных регионах РФ [24-26].

Смертность от всех причин у больных с сочетанием ССЗ и СД по данным нашего исследования была выше, чем при ССЗ без СД (26,2% и 18,7%, соответственно), что согласуется с результатами крупных международных регистровых исследований [5,9-11]. Кроме того, у данной категории больных в 2,2 раза чаще развивались нефатальные ИМ, в 1,5 раза – нефатальные ОНМК, в 1,2 раза была больше доля пациентов, госпитализированных по поводу ССЗ за время наблюдения. Сходные результаты были выявлены и у пациентов с сочетанием СД и ХСН, в группе которых смертность и частота госпитализаций по поводу ХСН (40,5% и 35,1%) были в 1,4 раза выше, что также было отмечено и в ряде зарубежных исследований [27].

У больных с СД в сочетании с ХСН, перенесенным ИМ и ХБП по данным ряда исследований доказано снижение риска фатальных и нефатальных СС событий на фоне лечения препаратами группы ингибиторов НГЛТ-2 (натрий-глюкозного ко-транспортера-2), в частности, дапаглифлозином [10]. Результаты недавно опубликованного Скандинавского регистра подтверждают, что прием ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 в сравнении с ингибиторами дипептидил пептидазы 4 ассоциируется со снижением частоты ИМ, инсульта, смертности от всех причин, СС смертности. В исследовании CVD-REAL установлено, что у пациентов с ССЗ и СД терапия ингибиторами НГЛТ-2 приводила к снижению частоты развития ИМ и ОНМК [5].

Прием дапаглифлозина в течение 4 лет пациентами с СД в сочетании с ИМ может сопровождаться эффектом сокращения количества СС смертей (3130) и снижением СС госпитализаций (37440). Среди группы пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ прием дапаглифлозина может сопровождаться эффектом сокращения количества смертей от всех причин (4543), от СС (1995) и госпитализаций по поводу ССЗ (7072).

Table 9. Estimated values of the indicators of total and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with diabetes mellitus in combination with myocardial infarction or with heart failure with a reduced ejection fraction in Russia for 4 years

Таблица 9. Расчетные величины показателей общей и сердечно-сосудистой смертности и госпитализации среди пациентов с СД в сочетании с ИМ и СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в РФ за 4 года

Параметр	Данные
Расчетное число пациентов с СД в сочетании с ИМ, госпитализированных по поводу ССЗ за 4 года, n	60328
Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, n	129102
Потенциальное снижение числа госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	37440
Расчетное число сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года в РФ, n	39124
Потенциальное число предотвращенных сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года в РФ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	3130
Расчетное число пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ, госпитализированных по поводу ССЗ за 4 года, n	15111
Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года, n	19645
Потенциальное снижение числа госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	7072
Расчетное число смертей от всех причин среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, n	11082
Потенциальное число предотвращенных смертей среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	4543
Расчетное число сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, n	4432
Потенциальное число предотвращенных сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	1995
СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, РФ – Российская Федерация, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса	

Заключение

По данным регистров больных ССЗ в шести регионах РФ выявлено, что в реальной клинической практике доля лиц с коморбидным СД составила в среднем 19% как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах. Данные подгруппы мультиморбидных пациентов имеют как наиболее высокий риск развития фатальных и нефатальных СС осложнений, так и наибольшее число показаний для назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз за счет воздействия на ССЗ и на СД. Наиболее высокая смертность от всех причин в среднем за 3,5 года наблюдения регистрируется у больных с СД, перенесших ИМ (36,6%), особенно – при сочетании данного СС осложнения с ХСН (37,7%), т.е. в 1,5 раза выше, чем для всех случаев СД, а также у пациентов с ХСН и ФВ < 45% (40,0%). Таким образом, в реальной клинической практике проблема лечения, профилактики фатальных и нефатальных СС осложнений у больных с сочетанием ССЗ и СД, а в особенности – у лиц с перенесенным ИМ, с ХСН и ХБП является весьма серьезной и далекой от своего решения, учитывая достаточно высокие смертность и частоту развития СС осложнений. Применение лекарственных средств с доказанным благоприятным

влиянием на прогноз за счет воздействия как на ССЗ, так и на СД является широко востребованным и имеет большое практическое значение.

Согласно крупным субанализам исследования DECLARE прием дапаглифлозина сопровождался наибольшей эффективностью среди пациентов двух выделенных групп – СД в сочетании с ИМ (снижение госпитализаций по причине ХСН на 29%) и СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ (снижение общей смертности на 41%, смертности от СС причин на 45% и госпитализаций по поводу ХСН – на 36%). Результаты этих субанализов дали возможность смоделировать потенциальную эффективность терапии дапаглифлозином среди выделенных групп пациентов с СД в российской популяции.

Disclosures. The scientific grant for the study was provided by “Astra Zeneca”, but it did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

Конфликт интересов. Научный грант на выполнение исследования предоставлен компанией «Астра Зенека», что не отразилось на результатах и собственном мнении авторов.

References / Литература

- Bertoluci M.C., Rocha V.Z. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:25. DOI:10.1186/s13098-017-0225-1.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018; 23(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.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104-12 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный Диабет.* 2016;19(2):104-12]. DOI:10.14341/DM2004116-17.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):13-

- 41 (In Russ.) [Дедов, И.И., Шестакова, М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный Диабет. 2017;20(1):13-41]. DOI:10.14341/DM8664.
6. Luitse M.J.A., Biessels G.J., Rutten G., et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11:261-71. DOI:10.1016/S1473-4422(12)70005-4.
7. Pasternak B., Ueda P., Eliasson B., et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ.* 2019;366:l4772. DOI:10.1136/bmj.l4772.
8. International Diabetes Atlas, 2017. 8th edition [cited by Oct 20, 2019]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017 [cited by Oct 20, 2019]. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
8. Bath P.M.W., Appleton J.P., Beridze M. Baseline characteristics of the 3096 patients recruited into the "Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischemic Stroke" trial. *International Journal of Stroke.* 2017;12(5):524-38. DOI:10.1177/1747493016677988.
9. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouka R.A. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2376-86. DOI:10.1093/eurheartj/ehy036.
10. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
11. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registries in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
12. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-57. DOI:10.1001/jama.2010.1322.
13. Schaan B.D., Neto J., Moreira L.B., et al. Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017;127:275-84. DOI:10.1016/j.diabres.2017.03.021.
14. Bednarski J., Cieszevska E., Strzelecki A., et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy for stroke prevention in atrial fibrillation patients in the clinical practice of a single district hospital in Poland. *Kardiologia Pol.* 2013;71(12):1260-5. DOI:10.5603/KP.a2013.0179.
15. Arnold S.V., Inzucchi S.E., Tang F., et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR_ Research to Practice project. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017;24(15):1637-45. DOI:10.1177/2047487317729252.
16. Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., et al. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):879-86 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):879-86]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886.
17. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(6):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и соавт. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
18. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):366-77. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
19. Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., et al. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):34-40 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С. с соавт. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):34-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-40.
20. Ng C.S., Lee J.Y.C., Toh M., et al. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pr.* 2014;105(2):151-63. DOI:10.1016/j.diabres.2014.03.020.
21. Seuring T., Archangelidi O., Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(8):811-31. DOI:10.1007/s40273-015-0268-9.
22. Dedov I.I. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(1):30-43 (In Russ.) [Дедов И.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. Сахарный Диабет. 2016;19(1):30-43].
23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144-59 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального Регистра Сахарного диабета. Статус 2017. Сахарный Диабет. 2018;21(3):144-59]. DOI:10.14341/DM9686.
24. Martsevich S.Y., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., et al. Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):260-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П. Изучение практики назначения бета-блокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):260-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264.
25. Kotova E.Y., Mashin V.V. Epidemiology and major risk factors for the development of stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* 2011;2:100-7 (In Russ.) [Котова Е.Ю., Машин В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта). Ульяновский Медико-биологический Журнал. 2011;2:100-7].
26. Chugunova S.A., Nikolaeva T.Y., Kuzmina Z.M., et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal.* 2017;3:80-5 (In Russ.) [Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М., и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год. Дальневосточный Медицинский Журнал. 2017;3:80-5].
27. Dauriz M., Mantovani A., Bonapace S., et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017;40:1597-605. DOI:10.2337/dc17-0697.
28. Furtado R.H.M., Bonaca M.P., Raz I., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(22):2516-27. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
29. Kato E.T., Silverman M.G., Mosenzon O., et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:2528-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

About the Authors:

Mikhail M. Loukianov – MD, PhD, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Research and Analytical Work, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Azaliya O. Myrzammatova – MD, PhD, Researcher, Department of Public Health Improvement, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Mikhail B. Khudyakov – Leading Engineer, Department of Public Health Improvement, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Elena Y. Okshina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ
Концевая Анна Васильевна – д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ПМ
Мырзаматова Азалия Орозбековна – к.м.н., н.с., отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ПМ
Худяков Михаил Борисович – ведущий инженер, отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ПМ
Окшина Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ
Кудряшов Егор Викторович – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

Ассоциация объема потребления медицинских услуг и частоты случаев временной нетрудоспособности с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования

Евгения Игоревна Суворова*, Анна Васильевна Концевая,
Светлана Анатольевна Шальнова, Александр Дмитриевич Деев,
Юлия Андреевна Баланова от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

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

Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: **Москва:** Бойцов С.А., Чазов Е.И., Жернакова Ю.В., Гомыранова Н.В., Константинов В.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В., Карпов Ю.А., Балахонова Т.В., Добровольский А.Б., Доценко А.Н., Еганян Р.А., Масенко В.П., Панченко Е.П., Постнов А.Ю., Пустеленин А.В., Рогоза А.Н., Титов В.Н. **Санкт-Петербург:** Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Баранова Е.И., Костарева А.А. **Владивосток:** Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В. **Владикавказ:** Толпаров Г.В., Астахова З.Т.; **Вологда:** Шабунова А.А., Калашников К.Н., Леонидова Г.В., Калачикова О.Н., Попов А.В., Ильин В.А., Россошанский А.И., Кондакова Н.А., Устинова К.А. **Волгоград:** Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. **Воронеж:** Черных Т.М., Фурменко Г.И., Минаков Э.В., Бондарцов Л.В., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Хвостикова А.Е. **Иваново:** Белова О.А., Романчук С.В., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Корулина Л.В. **Кемерово:** Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Данильченко Я.В. **Красноярск:** Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Аристов А.И., Руф Р.Р., Косинова А.А., Шматова Е.Н., Каскаева Д.С. **Оренбург:** Либис Р.А., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Лопина Е.А., Кондратенко В.Ю., Сафонова Д.В. **Самара:** Дупляков Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А. **Томск:** Трубачева И.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. **Тюмень:** Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В.

Цель. Изучить ассоциации использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности (ВН) с основными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, как на популяционном так и на индивидуальном уровне, у лиц трудоспособного возраста по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы. В рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ обследованы представительные выборки населения в возрасте 25-64 лет из 13 регионов Российской Федерации. Использованы стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии оценки. Для оценки вероятности обращения к врачу, госпитализации, вызова скорой медицинской помощи и оформления листа ВН, а также их количества, в зависимости от наличия/отсутствия ФР с контролем на возраст, была построена двухкомпонентная «барьерная» модель (hurdle model). В качестве объясняющих признаков были приняты следующие переменные: повышенное артериальное давление (АД), ожирение, повышенный уровень общего холестерина (ОХС), повышенный уровень глюкозы в крови, потребление табака.

Результаты. Обследовано 21923 человека в возрасте 25-64 лет, мужчин 8373 (38%), женщин 13550 (62%). Показано, что вероятность обращения к врачу у мужчин достоверно прогнозируют потребление табака и повышенный уровень ОХС, в то время как у женщин – это потребление табака, ожирение и высокий уровень глюкозы в крови. Количество обращений к врачу почти в два раза больше у пациентов с повышенным уровнем глюкозы в крови. Потребление табака приводит к достоверному увеличению количества обращений к врачу только среди женщин. Шанс быть госпитализированным у мужчин достоверно ассоциирован с потреблением табака, ожирением, повышенным уровнем ОХС, в то время как у женщин – с ожирением и высоким уровнем глюкозы в крови. Кроме того, у мужчин с уровнем ОХС в крови более 5 ммоль/л число случаев стационарного лечения достоверно меньше, чем у лиц с нормальным уровнем ОХС. Вероятность обращения за экстренной медицинской помощью у мужчин достоверно ассоциирована с повышенным уровнем АД, потреблением табака, повышенным уровнем ОХС и высоким уровнем глюкозы в крови, в то время как у женщин – с повышенным уровнем АД, потреблением табака, ожирением и высоким уровнем глюкозы в крови. Кроме того, у женщин с ожирением число обращений в службу скорой медицинской помощи в 1,55 раза выше ($p < 0,05$). По остальным ФР не было выявлено достоверных различий.

Заключение. В трудоспособном возрасте наблюдается статистически значимая ассоциация вероятности и объема потребления ресурсов системы здравоохранения с наличием ФР, которая варьирует в зависимости от типа медицинской помощи, пола и ФР.

Ключевые слова: факторы риска, потребление медицинских услуг, госпитализации, скорая медицинская помощь, обращения за медицинской помощью, временная нетрудоспособность, трудоспособный возраст.

Для цитирования: Суворова Е.И., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциация объема потребления медицинских услуг и частоты случаев временной нетрудоспособности с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):69-74. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-18

Association of the Level Healthcare Resource Consumption and Frequency of Temporary Disability Cases with Cardiovascular Risk Factors Based on Data of Population Study in Russian Federation

Evgenia I. Suvorova*, Anna V. Kontsevaya, Svetlana A. Shalnova, Alexander D. Deev, Yulia A. Balanova on behalf of the participants of the ESEE-RF study
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To analyze the associations of health care system resources utilization and temporary disability (TD) with the main cardiovascular risk factors (RF) at the population and individual level in working age population based on ESSE-RF study data.

Material and methods. The analysis was based on ESSE-RF study data. Standard epidemiological survey methods and evaluation criteria were used. Analysis of probability and number of outpatient visits, hospitalizations, ambulance calls and TD was conducted by using hurdle model. Hypertension, obesity, hypercholesterolemia, hyperglycemia and tobacco consumption were independent variables.

Results. A total of 21923 individuals aged 25-64 years were included: men – 8373 (38%) and women – 13550 (62%). The probability of outpatient visits significantly determined in group with tobacco consumption and with hypercholesterolemia for men, and for women – in the smoking group, with obesity and with hyperglycemia. Numbers of outpatient visits has doubled for patient with hyperglycemia. The numbers of outpatient visits were higher among women smokers compared to non-smokers. Chance to be hospitalized significantly associate with smoking, obesity, hypercholesterolemia for men and with obesity, hyperglycemia – for women. Hypercholesterolemia was associated with a smaller number of inpatient treatment cases among men. The probability of ambulance calls increased for smoking men, for male group with hypertension, hypercholesterolemia, obesity and with hyperglycemia, at the same time, the likelihood increased in female group with hypertension, hyperglycemia, smoking and with obesity. In addition, numbers of ambulance calls were higher in 1.55 times for women with obesity ($p < 0.05$).

Conclusion. So, there is a significant association of probability of using and consumption level of healthcare recourse with the RF depending on the type of medical care, sex and RF.

Keywords: risk factors, health care resource utilization, hospitalizations, emergency, medical help seeking, working age.

For citation: Suvorova E.I., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Association of the Level Healthcare Resource Consumption and Frequency of Temporary Disability Cases with Cardiovascular Risk Factors Based on Data of Population Study in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):69-74. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-18

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): evgen-k@yandex.ru

Received/Поступила: 16.09.2019

Accepted/Принята в печать: 29.10.2019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их факторы риска (ФР) сопряжены со значительными социально-экономическими потерями, связанными с потреблением ресурсов системы здравоохранения для оказания медицинской помощи пациентам, и потерями в экономике в связи со смертью и инвалидизацией лиц трудоспособного возраста [1-7]. Эпидемиологические исследования позволяют получить данные об использовании ресурсов здравоохранения на популяционном уровне и провести оценку ущерба как неинфекционных заболеваний, так и их ФР ССЗ [8-9]. Большинство ФР ССЗ являются модифицируемыми, и их коррекция является основной задачей федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» [10]. Изучение ассоциации ФР ССЗ с объемом потребления ресурсов здравоохранения как на популяционном, так и на индивидуальном уровне является важным обоснованием принятия решений в планировании проектов, связанных с укреплением общественного здоровья. Ранее было проведено исследование, целью которого было изучение ассоциации использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности (ВН) с основными ФР ССЗ, в результате чего было показано, что большинство изучаемых ФР ССЗ ассоциируются с повышенной вероятностью потребления ресурсов здравоохранения и наступления случаев ВН у лиц трудоспособного возраста, таким образом доля вовлеченных в систему здравоохранения больше среди лиц с ФР ССЗ [11]. Однако не меньший интерес представляет индивидуальный уровень потребления медицинской помощи и число случаев ВН на одного человека среди тех, кто уже обратился за

помощью и оформлял лист ВН, в подгруппах с ФР и без них.

До настоящего времени подобного анализа об ассоциациях ФР ССЗ и ресурсов здравоохранения в Российской популяции трудоспособного возраста не проводилось.

Цель исследования: изучить ассоциации использования ресурсов системы здравоохранения и ВН с основными ФР ССЗ, как на популяционном так и на индивидуальном уровне, у лиц трудоспособного возраста по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы

Для анализа использованы данные многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012-2013 гг. в 13 регионах Российской Федерации. В рамках исследования были опрошены и обследованы представительные выборки населения в возрасте 25-64 лет из следующих регионов: Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Оренбургская, Томская, Кемеровская, Тюменская области, города Самара, Санкт-Петербург, Владивосток, Вологда, Красноярск, Республика Северная Осетия-Алания. Методология исследования ЭССЕ-РФ, формирование представительных выборок и структура вопросника были подробно описаны ранее [12-14]. Исследование было одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров: Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава Рос-

сии, Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Использованы стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии оценки.

В рамках анализа участники исследования были разделены на группы в соответствии с наличием основных ФР: повышенное артериальное давление (АД), ожирение, повышенный уровень общего холестерина (ОХС), повышенный уровень глюкозы в крови, потребление табака (курение).

В качестве критериев деления на группы были приняты следующие положения:

- За повышенный уровень АД принимали значение систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. [15] независимо от приема антигипертензивных препаратов.
- Ожирение определяли по величине индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²;
- Повышенный уровень ОХС соответствовал концентрации этого показателя в сыворотке крови $\geq 5,0$ ммоль/л [14,15];
- Повышенный уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л [14,15];
- По статусу курения участники поделены на лиц, никогда не потреблявших табак, и курящих, либо бросивших курить. Данные по потреблению табака получены с помощью стандартного вопросника, разработанного на основе адаптированных международных методик [14-16].

Для оценки использования ресурсов системы здравоохранения анализировали результаты опроса участников исследования ЭССЕ-РФ о количестве обращений к врачу, госпитализациях, вызовах скорой медицинской помощи (СМП) и ВН в течение предшествующих 12 мес.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 3.5.1. Для оценки вероятности обращения за медицинской помощью и объема потребления ресурсов системы здравоохранения в зависимости от наличия/отсутствия ФР с контролем на возраст была построена двухкомпонентная «барьерная» модель (hurdle model), которая специфицирована как комбинация двух уравнений регрессии с использованием биномиального и отрицательного биномиального распределения для стохастической компоненты [17-21]. В качестве объясняющих признаков были приняты следующие переменные: повышенное артериальное давление (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), ожирение (индекс массы тела, ИМТ ≥ 30 кг/м²), повышенный уровень общего холестерина (ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л), повышенный уровень глюкозы в крови ($\geq 7,0$ ммоль/л), потребление табака. По статусу ку-

рения выделены две группы лиц: никогда не потреблявшие табак и курящие, либо бросившие курить. Зависимыми переменными выступали: обращения к врачу, госпитализации, вызов СМП и наступление ВН.

Результаты

В анализ включены результаты обследования 21923 человека возраста 25-64 лет, в том числе, мужчин 8373 (38%), женщин 13550 (62%).

В табл. 1 представлены вероятности обращения за медицинской помощью и наступления ВН, а также мультипликативные коэффициенты изменения количества потребляемых медицинских услуг и числа случаев ВН на 1 человека для мужчин и для женщин 25-64 лет среди лиц, обратившихся за медицинской помощью или оформивших лист нетрудоспособности хотя бы один раз в течение предшествующих 12 мес, в зависимости от наличия различных ФР по сравнению с теми, у кого они отсутствуют.

При проведении регрессионного анализа показано, что при повышенном уровне АД и ожирении у мужчин вероятность обращения к врачу и количество обращений в подгруппах различались недостоверно, в то время как потребление табака статистически значимо связано с увеличением вероятности обращения, а повышенный уровень глюкозы – с большим числом обращений к врачу на одного человека по сравнению с теми, у кого отсутствуют изучаемые ФР ССЗ. Вместе с тем в ходе анализа была выявлена отрицательная ассоциация повышенного уровня ОХС с показателями вероятности и количества амбулаторных обращений к врачу. Иными словами, мужчины с уровнем общего холестерина в крови >5 ммоль/л с меньшей вероятностью обращались за амбулаторной помощью, а среди тех, кто обратился к врачу хотя бы 1 раз в течение предшествующих 12 мес, среднее число обращений у лиц с высоким содержанием ОХС было значимо меньше, чем у лиц с более низким показателем ОХС.

Повышенный уровень АД и гипергликемия не ассоциировались ни с вероятностью, ни с числом случаев стационарного лечения среди мужчин, в то время как курящие мужчины и лица с ИМТ >30 кг/м² имели большую вероятность госпитализации, чем лица без данных ФР (0,55 и 0,57, соответственно; $p > 0,05$). Повышенный уровень ОХС статистически значимо снижал шанс быть госпитализированным (0,46; $p > 0,05$) и значимо ассоциировался с меньшим числом случаев стационарного лечения (0,69; $p > 0,05$).

Повышенный уровень АД, потребление табака и уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л положительно ассоциировались с вероятностью обращения за экстренной медицинской помощью, в то время как мужчины с повышенным уровнем ОХС, наоборот, с меньшей ве-

Table 1. Probabilistic and quantitative measures of healthcare resources utilization and temporary disability for 12 months for persons with CVD risk factors relative to persons without CVD risk factors. Results of regression analysis (hurdle model)

Таблица 1. Вероятностные и количественные показатели оценки потребления ресурсов системы здравоохранения и наступления случаев ВН за 12 мес для лиц с ФР ССЗ по сравнению с теми, у кого нет рассматриваемых ФР ССЗ, по результатам статистического моделирования методом регрессионного анализа (hurdle model)

Мужчины	Обращение к врачу		Госпитализация		Вызов СМП		ВН	
	P	b _i	P	b _i	P	b _i	P	b _i
Повышенный уровень АД	0,51	0,90	0,49	1,04	0,56*	1,08	0,49	1,04
Потребление табака	0,53*	1,00	0,55*	1,02	0,58*	1,35	0,56*	1,14
Ожирение	0,52	1,14	0,57*	0,94	0,53	0,83	0,52	1,35*
Повышенный уровень ОХС	0,47*	0,87*	0,46*	0,69*	0,46*	1,11	0,51	0,72*
Повышенный уровень глюкозы	0,53	1,92*	0,55	0,91	0,58*	0,68	0,49	1,30

Женщины	Обращение к врачу		Госпитализация		Вызов СМП		ВН	
	P	b _i	P	b _i	P	b _i	P	b _i
Повышенный уровень АД	0,52	0,97	0,53	0,87	0,55*	1,08	0,50	0,98
Потребление табака	0,56*	1,13*	0,53	1,16	0,58*	1,09	0,54*	1,13
Ожирение	0,53*	1,08	0,54*	1,26	0,55*	1,55*	0,53*	0,96
Повышенный уровень ОХС	0,49	1,07	0,51	0,87	0,49	0,91	0,52	1,06
Повышенный уровень глюкозы	0,62*	1,95*	0,63*	0,90	0,58*	1,40	0,50	1,45*

*p<0,05 по сравнению с лицами, не имеющими ФР
CVD – cardio-vascular disease
ФР – фактор риска, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ВН – временная нетрудоспособность, СМП – скорая медицинская помощь, ОХС – общий холестерин, АД – артериальное давление, Р – вероятность обращения за медицинской помощью и наступления случая ВН в предшествующие 12 мес (факт обращения), b_i – мультипликативный коэффициент изменения количественных показателей потребления медицинской помощи и числа случаев ВН в зависимости от наличия ФР среди лиц, обратившихся за медицинской помощью и взявших лист нетрудоспособности хотя бы 1 раз за предшествующие 12 мес (следует интерпретировать как изменение в k раз при единичном изменении предикторов)

роятностью обращались в службу скорой медицинской помощи. Одновременно с этим ни один из изучаемых ФР не имел достоверных ассоциаций с количеством вызовов СМП.

Обращает на себя внимание тот факт, что курение у мужчин повышает шанс наступления случая ВН (0,56; p>0,05), но количество оформленных за предшествующие 12 мес листов нетрудоспособности среди тех, у кого хотя бы один раз наступал случай ВН, значимо не различались, тогда как среди мужчин с ожирением количество случаев ВН почти в полтора раза больше (1,35; p>0,05), а при повышенном уровне ОХС, напротив, меньше (0,72; p>0,05), чем у лиц без ФР, хотя вероятности наступления ВН не имели статистически значимых различий. Для остальных ФР значимых различий по обращаемости в службу скорой медицинской помощи в подгруппах выявлено не было.

Более высокая вероятность обращения к врачу ассоциировалась с потреблением табака, ожирением и повышенным уровнем глюкозы у женщин (0,56, 0,53 и 0,62, соответственно; p>0,05). Количество обращений у курящих женщин и с гипергликемией также статистически значимо возрастает по сравнению с теми, у кого нет изучаемых ФР ССЗ (в 1,13 и 1,95 раза, соответственно; p>0,05).

Вероятность госпитализации выше у женщин с ожирением и уровнем глюкозы в крови >5 ммоль/л (0,54

и 0,63, соответственно; p>0,05), однако, средние числа случаев стационарного лечения в подгруппах статистически значимо не различались, остальные изучаемые ФР не имели достоверной ассоциации с данным видом медицинских услуг.

Обращения за экстренной медицинской помощью более вероятны среди женщин с ФР ССЗ (кроме повышенного уровня ОХС), в то время как по среднему количеству вызовов СМП в подгруппах достоверных различий выявлено не было, кроме ожирения, которое ассоциировалось с более высоким числом обращений в службу скорой медицинской помощи за предшествующие 12 мес (1,55; p>0,05).

Шанс наступления случая ВН статистически значимо выше у курящих женщин и с ИМТ>30 кг/м² (0,54 и 0,53, соответственно; p>0,05), хотя средние числа случаев ВН в подгруппах значимо не различались. В то же время число оформленных листов ВН у женщин с повышенным уровнем глюкозы в крови было почти в полтора раза больше, чем у лиц с нормальным уровнем глюкозы (1,45; p>0,05), несмотря на то, что вероятности наступления случая ВН не различались.

Обсуждение

Анализ потребления ресурсов системы здравоохранения и ВН позволил исследовать ассоциации обращений за медицинской помощью и ВН в течение

1 года с наличием основных ФР ССЗ у лиц трудоспособного возраста в рамках исследования ЭССЕ-РФ. Проведенное исследование позволило подробно изучить структуру потребления различных видов медицинской помощи, а также были выявлены ФР ССЗ, которые повышают вероятность обращения за медицинской помощью, и, следовательно, долю вовлеченных в систему оказания медицинской помощи респондентов, т.е. ФР, увеличивающие потребление ресурсов на индивидуальном уровне среди обратившихся за медицинской помощью хотя бы один раз. Большинство факторов риска ассоциировано со статистически значимым увеличением обращаемости за медицинской помощью – это курение, ожирение, гипергликемия, в меньшей степени повышенное АД. Сходные результаты получены в популяционных исследованиях, выполненных в других странах, где было показано, что наличие ФР ассоциировалось с большей вероятностью обращения за медицинской помощью и потреблением ресурсов системы здравоохранения [5,22].

Потребление табака статистически значимо увеличивает вероятность обращения за всеми видами медицинской помощи и наступления ВН в нашем исследовании, кроме вероятности госпитализации женщин, а также значимо повышает частоту амбулаторных обращений женщин к врачу, то же самое продемонстрировали крупные исследования в Германии и Эстонии [3,23].

Повышенный уровень АД ассоциирован со статистически значимым увеличением вероятности обращения за экстренной медицинской помощью независимо от пола. В исследовании, проведенном среди жителей США с повышенным АД также статистически значимо увеличивалась вероятность обращения в отделение скорой помощи [22].

Распространенность ожирения и заболеваний, связанных с ним, увеличивается во всем мире, в том числе, и в Российской Федерации, что существенно повышает значимость данного ФР ССЗ [24]. Ожирение среди женщин – один из самых ресурсоемких ФР, вносящий значимый вклад в повышенное использование всех видов медицинской помощи и также увеличивает вероятность наступления ВН и частоту вызовов СМП, в то время как мужчинам с ожирением с большей вероятностью потребуется стационарная помощь, и

значимо возрастает число случаев ВН. Распространение ожирения способствуют увеличению нагрузки на систему здравоохранения, что подтверждается результатами крупных исследований [23,25,26].

Американские исследователи отмечают, что наибольшая вероятность обращения за медицинской помощью наблюдается среди лиц с высоким уровнем глюкозы в крови [4,22]. В ходе нашего исследования были получены схожие данные у женщин, тогда как у мужчин эти показатели с высокой степенью вероятности ассоциировались только с госпитализацией, в то же время частота обращений к врачу значимо увеличилась почти в два раза у обоих полов.

В результате анализа была обнаружена обратная зависимость между уровнем ОХС и использованием ресурсов здравоохранения у мужчин. Существует ряд зарубежных исследований, результаты которых показывают статистически значимую связь низкого уровня ОХС с увеличением смертности от ССЗ [27,28].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют статистически значимые ассоциации ФР с расходом ресурсов здравоохранения, различные у мужчин и женщин, а также раскрывают структуру потребления медицинских услуг и позволяют изучить вероятностные и частотные характеристики использования медицинской помощи трудоспособным населением Российской Федерации.

Заключение

На популяционном уровне показана связь потребления различных видов медицинской помощи и ВН у лиц трудоспособного возраста как на популяционном, так и на индивидуальном уровне, изучены ассоциации различных ФР ССЗ с разными видами медицинской помощи. Полученные данные могут быть использованы для обоснования инвестиций в профилактику, прежде всего, популяционную, что позволит достичь снижения распространенности ФР и затрат на оказание медицинской помощи в будущем.

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. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156-66 (In Russ.) [Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(2):156-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
2. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. State Health Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(4):4-9 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(4):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2011-4-4-9.
3. Wacker M., Holle R., Heinrich J., et al. The association of smoking status with healthcare utilisation, productivity loss and resulting costs: results from the population-based KORA F4 study. *BMC Health Services Research*. 2013;13:278. DOI:10.1186/1472-6963-13-278.
4. Boudreau D.M., Malone D.C., Raebel M.A., et al. Health care utilization and costs by metabolic syndrome risk factors. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009;7(4):305-14. DOI:10.1089/met.2008.0070.
5. Valero-Elizondo J., Salami J.A., Ogunmoroti O. Favorable Cardiovascular Risk Profile Is Associated with Lower Healthcare Costs and Resource Utilization: The 2012 Medical Expenditure Panel Survey. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9(2):143-53. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002616.
6. Willis B.L., DeFina L.F., Bachmann J.M., et al. Association of Ideal Cardiovascular Health and Long-term Healthcare Costs. *American Journal of Preventive Medicine*. 2015;49 (5):678-85. DOI:10.1016/j.amepre.2015.03.034.
7. Pronk N.P., Goodman M.J., O'Connor P.J., Martinson B.C. Relationship Between Modifiable Health Risks and Short-term Health Care Charges. *JAMA*. 1999;282:2235-9. DOI:10.1001/jama.282.23.2235.
8. Boccolini C.S., de Souza Junior P.R. Inequities in Healthcare utilization: results of the Brazilian National Health Survey, 2013. *International Journal for Equity in Health*. 2016;15:150. DOI: 10.1186/s12939-016-0444-3.
9. Leggett L.E., Khadaroo R.G., Holroyd-Leduc J., et al. Measuring Resource Utilization: A Systematic Review of Validated Self-Reported Questionnaires. *Medicine*. 2016;95(10):e2759.
10. The priority project "Formation of a healthy lifestyle" ("Strengthening public health") [cited by Jul 05, 2019]. Available from: <http://static.government.ru/media/files/Soj3PKR09Ta9BAuW30bsAQpD2qTAI8vG.pdf> (In Russ.) [Приоритетный проект «Формирование здорового образа жизни» («Укрепление общественного здоровья») [цитировано 05.07.2019]. Доступно на: <http://static.government.ru/media/files/Soj3PKR09Ta9BAuW30bsAQpD2qTAI8vG.pdf>].
11. Suvorova E.I., Shalnova S.A., Kontsevaya A.V., et al. Association of risk factors for non-communicable diseases with health care resources utilization and temporary disability according to data of population study in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):70-6 (In Russ.) [Суворова Е.И., Шальнова С.А., Концевая А.В., Деев А.Д., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциация использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):70-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-70-76.
12. Boitsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(6):25-34 (In Russ.) [Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):25-34].
13. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
14. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. DOI:10.3109/08037051.2013.812549.
16. Shkolnikova M., Shalnova S., Shkolnikov V.M., et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health*. 2009;9(1):293. DOI:10.1186/1471-2458-9-293.
17. Diehr P., Yanez D., Ash A., et al. Methods for analyzing health care utilization and costs. *Annual Review of Public Health*. 1999;20:125-44. DOI:10.1146/annurev.publhealth.20.1.125.
18. Zeileis A., Kleiber C., Jackman S. Regression Models for Count Data in R. *Journal of Statistical Software*. 2008;27(8):40285. DOI:10.18637/jss.v027.i08.
19. Farbmacher H. Extensions of hurdle models for overdispersed count data. *Health Economics*. 2013;22(11):1398-404. DOI:10.1002/hec.2892.
20. Greene W.H. *Econometric analysis*. 7 ed., London: Pearson; 2012.
21. Hu M.C., Pavlicova M., Nunes E.V. Zero-inflated and Hurdle Models of Count Data with Extra Zeros: Examples from an HIV-Risk Reduction Intervention Trial. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2011;37(5):367-75. DOI:10.3109/00952990.2011.597280.
22. Natarajan S., Nietert P.J. Hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and their combinations increased health care utilization and decreased health status. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004;57(9):954-61. DOI:10.1016/j.jclinepi.2004.01.011.
23. Vals K., Kiivet R.A., Leinsalu M. Alcohol consumption, smoking and overweight as a burden for health care services utilization: a cross-sectional study in Estonia. *BMC Public Health*. 2013;13(1):772. DOI:10.1186/1471-2458-13-772.
24. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):4-10 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(4):4-10]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
25. Musich S., MacLeod S., Bhattarai G.R., et al. The impact of obesity on health care utilization and expenditures in a medicare supplement population. *Gerontol Geriatr Med*. 2016;2:2333721415622004. DOI:10.1177/2333721415622004.
26. Schlichthorst M., Sancu L.A., Pirks J., et al. Why do men go to the doctor? Socio-demographic and lifestyle factors associated with healthcare utilisation among a cohort of Australian men. *BMC Public Health*. 2016;16(S3):1028. DOI:10.1186/s12889-016-3706-5.
27. Nago N., Ishikawa S., Goto T., Kayaba K. Low Cholesterol is Associated With Mortality From Stroke, Heart Disease, and Cancer: The Jichi Medical School Cohort Study. *Journal of Epidemiology*. 2011;21(1):67-74. DOI:10.2188/jea.JE20100065.
28. Bae J.M., Yang Y.J., Li Z.M., Ahn Y.O. Low Cholesterol is Associated with Mortality from Cardiovascular Diseases: A Dynamic Cohort Study in Korean Adults. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27(1):58. DOI:10.3346/jkms.2012.27.1.58.

About authors:

Evgenia I. Suvorova – Junior Researcher, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Research and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Alexander D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

Суворова Евгения Игоревна – м.н.с., лаборатория экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ
Концевая Анна Васильевна – д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ТПМ
Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ
Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, НМИЦ ТПМ
Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с., лаборатория экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, Отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты

Сергей Юрьевич Марцевич, Екатерина Дмитриевна Жаркова*,
Наталья Петровна Кутишенко, Юлия Владимировна Лукина,
Светлана Николаевна Толпыгина, Виктория Петровна Воронина,
Александр Васильевич Загребельный от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ

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

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Комкова Н.А., Загребельный А.В.,
Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю.

Цель. Оценить качество терапии у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС), впервые обратившихся на консультацию в специализированное кардиологическое отделение научно-исследовательского центра, и попытаться скорректировать терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, уделяя особое внимание достижению целевых уровней артериального давления, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), гликозилированного гемоглобина (у больных сахарным диабетом), повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни.

Материал и методы. Исследование ALIGN является составной частью амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ. В ALIGN включались больные с верифицированной ИБС, впервые обратившиеся или не наблюдавшиеся в специализированном кардиологическом подразделении более 3-х лет, период набора пациентов – с 01 декабря 2017 г. по 31 декабря 2019 г. Исследование состояло из 4-х визитов: визит включения (V0), на котором оценивали лекарственную терапию, качество жизни, приверженность, проводили коррекцию терапии в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Через 3 мес (V1) предполагалась оценка целевых значений клинических и лабораторных показателей. Третий визит (V2) планировалось провести через 1 год от начала исследования для повторной оценки качества жизни и приверженности пациентов к лечению, эффективности проводимой терапии. Четвертый визит (V3)/телефонный контакт запланирован через 2 года для оценки жизненного статуса, получения информации о перенесенных осложнениях и проводимой терапии.

Результаты. В регистр ПРОФИЛЬ за обозначенный период включено 389 человек, у 79 верифицирован диагноз ИБС, в ALIGN включен 71 больной: 55 мужчин ($68,7 \pm 8,96$) лет и 16 женщин ($67,5 \pm 8,08$) лет. Артериальную гипертензию регистрировали у 90,1% больных, стабильную стенокардию I-III функционального класса – у 62%, острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли 47,9% пациентов, чрескожное коронарное вмешательство – 52,1%, аорто-коронарное шунтирование – 15,5% пациентов, хроническая сердечная недостаточность выявлена у 40,8%, сахарный диабет – у 21,1%, фибрилляция предсердий – у 15,5% больных. Гиполипидемические препараты принимали 53 (74,6%) больных, но только у 21 (29,6%) были достигнуты целевые значения ХС ЛПНП. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента принимали 34 пациента (47,9%), 15 (21%) – блокаторы рецепторов ангиотензина, 47 (66,2%) пациентов принимали бета-адреноблокаторы, антиагреганты – 61 человек, 10 – антикоагулянты. Перенесшим ОИМ пациентам бета-адреноблокаторы были назначены в 88% случаев, статины – в 90%, а блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – у 80% больных.

Заключение. Исходное качество терапии пациентов со стабильной ИБС не в полной мере соответствовало клиническим рекомендациям: четверть больных не получала гиполипидемическую терапию, а целевые уровни ХС ЛПНП достигались лишь у трети больных, перенесших ОИМ, каждый пятый пациент не получал блокаторы РААС.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, приверженность терапии, клинические рекомендации.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Загребельный А.В. Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):75-81. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-08

An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN study): Design and the First Results

Sergey Yu. Martsevich, Ekaterina D. Zharkova*, Natalia P. Kutishenko, Yulia V. Lukina, Svetlana N. Tolpygina, Victoria P. Voronina, Alexander V. Zagrebelsky on behalf of the registry working group
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Working Group of the PROFILE Registry: Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Komkova N.A., Zagrebelsky A.V., Kutishenko N.P., Lerman O.V., Lukina Y.V., Tolpygina S.N., Martsevich S.Y.

Aim. To assess the quality of therapy in stable coronary heart disease (CHD) patients, who first sought consultation in the specialized cardiology department of the research center, and try to adjust the therapy in accordance with current clinical guidelines, paying special attention to achieving the target levels of blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol (LDL), and glycosylated hemoglobin (in patients with diabetes mellitus), increasing exercise tolerance and improving the quality of life (QL).

Material and methods. The ALIGN study is an integral part of the PROFILE outpatient registry. ALIGN study included all patients with verified coronary heart disease who came for consultation to the specialized institution for the first time or for the first time in more than the last 3 years. Patients have been recruited from December 01, 2017 to December 31, 2019. The study consisted of 4 visits: the first-time visit – inclusion in the study (V0), when drug therapy, QL, and adherence were evaluated, and therapy correction was made in accordance with clinical guidelines. In 3 months (V1) the target values of clinical and laboratory parameters were estimated. The third visit (V2) was planned to take place 1 year after the first visit with reevaluation of QL and patients' adherence to treatment, and effectiveness of the therapy. The fourth visit (V3)/telephone contact was planned in 2 years after the first visit to assess life status, get information about complications and therapy.

Results. 389 people were included in the PROFILE registry for the specified period of time, 79 had a verified diagnosis of CHD, and 71 patients were included in the ALIGN study: 55 men (aged of 68.7 ± 8.96 years) and 16 women (aged of 67.5 ± 8.08 years). Arterial hypertension was registered in 90.1 % of patients, stable angina class I-III – in 62%, 47.9% of patients had a history of acute myocardial infarction (AMI), 52.1% had percutaneous coronary intervention, 15.5% of patients had coronary artery bypass graft, chronic heart failure was detected in 40.8%, diabetes mellitus – in 21.1 %, atrial fibrillation – in 15.5% of patients. Lipid-lowering drugs were taken by 53 (74.6%) patients, but only 21 (29.6%) achieved the target values of LDL cholesterol. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were taken by 34 patients (47.9%), and angiotensin receptor blockers by 15 (21%) of patients, 47 (66.2%) patients took beta-blockers, antiplatelet agents were taken by 61 people, and anticoagulants by 10 patients. Patients who had a history of AMI had been prescribed BB in 88%, statins – in 90%, and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers – in 80% of cases.

Conclusions. Initial quality of therapy for patients with stable CHD did not fully match the clinical guidelines: a quarter of patients did not receive lipid-lowering therapy, and target levels of LDL cholesterol were achieved only in one third of patients. Among patients who had a history of AMI, every fifth patient did not receive RAAS blockers.

Keywords: stable coronary heart disease, adherence to therapy, clinical guidelines.

For citation: Martsevich S.Y., Zharkova E.D., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Zagrebelnyy A.V. on behalf of the registry working group. An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN study): Design and the First Results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):75-81. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-08

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

Received/Поступила: 23.01.2020

Accepted/Принята в печать: 07.02.2020

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти населения, причем, большая часть больных умирает в фазу стабильного течения [1]. Многочисленными исследованиями доказано, что прогноз течения стабильной ИБС может быть улучшен, в первую очередь, за счет медикаментозной терапии. Существующие клинические рекомендации определяют необходимость назначения ряда лекарственных препаратов, доказавших способность улучшать качество жизни. Для целого ряда показателей рекомендуются так называемые «целевые значения», достижение которых обеспечивает улучшение прогноза заболевания. В первую очередь – это уровень холестерина низкой плотности (ХС ЛПНП), уровень артериального давления (АД), а для больного с сопутствующим сахарным диабетом (СД) – уровень гликозилированного гемоглобина. Основные алгоритмы лечения стабильной ИБС определены в клинических рекомендациях [2].

Клиническая практика, однако, демонстрирует, что реально назначаемая терапия и ее клиническая эффективность у больных стабильной ИБС, как правило, весьма далеки от современных клинических рекомендаций. В практике это подтверждается в ряде проведенных исследований: ОСКАР (2005-2006 гг.) [3], РЕЛИФ (2008 г.) [4,5], РЕКОРД (2007-2008 гг.) [6],

ПРЕМЬЕРА (2004-2005 гг.) [7], ПРОГНОЗ ИБС (2004-2007 гг.) [8] ПРОФИЛЬ (2011 г.) [9]. Например, в исследовании ПРОГНОЗ ИБС [8] на амбулаторном этапе частота приема лекарственных препаратов для лечения хронической ИБС варьировала от 19% (статины) до 68% (антиагреганты); по данным регистра РЕКВАЗА – от 28,7% (статины) до 56,9% [10]. По данным исследования PURE для лечения пациентов с ИБС даже в странах с высоким уровнем экономического развития частота использования бета-адреноблокаторов составляла 40%, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 49,8%, статинов – 66,5% [11]. В связи с этим возникает вопрос, в чем причина несоответствия реальной клинической практики и объема выполнения клинических рекомендаций, и возможно ли в принципе их строгое соблюдение. По-видимому, основных причин такого расхождения может быть две: несоблюдение лечащим врачом клинических рекомендаций и нежелание больного выполнять все назначения врача. В исследовании ALIGN (TherApy in stable Coronary Artery Disease Patients According to Clinical GuideliNes) стоит задача проверить обе эти гипотезы.

Цель исследования ALIGN – оценить качество терапии у пациентов, впервые обратившихся на консультацию в специализированное кардиологическое

отделение научно-исследовательского центра, и попытаться скорректировать терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, уделяя особое внимание достижению целевых уровней АД, ХС ЛПНП, гликозилированного гемоглобина – Hb_{A1c} (у больных СД), повышению толерантности к физической нагрузке и качеству жизни.

В настоящей статье кратко описывается протокол исследования ALIGN и приводятся его первые результаты.

Материал и методы

Исследование ALIGN было составной частью регистра ПРОФИЛЬ – регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра [12,13]. В исследование ALIGN включались больные с верифицированной ИБС, впервые обратившиеся или не наблюдавшиеся в специализированном кардиологическом подразделении более 3-х лет, период набора пациентов – с 01 декабря 2017 г. по 31 декабря 2019 г.

Критериями наличия ИБС считали:

1. Положительный результат опросника на наличие стенокардии (типичная стенокардия);
2. Положительный результат теста с физической нагрузкой (в соответствии с критериями ACC/ANA Guideline Update for Exercise Testing (2002 г.), наличие диагностически значимой динамики ST-T в нескольких отведениях) [14] или стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) (рекомендации EAE, стресс-ЭхоКГ, 2013 г.) [15] в сочетании с одним из следующих критериев:
 - доказанная ишемия при сцинтиграфии миокарда;
 - данные коронарографии (наличие стеноза не менее 70% по крайней мере в одной основной коронарной артерии);
 - перенесенные операции по реваскуляризации миокарда (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование (АКШ));
 - ранее перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ).

В исследование не включали пациентов, недавно (за 30 дней и менее) перенесших острый коронарный

синдром (ОКС), и пациентов, отказавшихся соблюдать график визитов или подписать форму информированного согласия.

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ПМ. Каждый пациент предоставил письменное согласие на обработку персональных данных и участие в научном исследовании. В течение года запланировано провести 3 визита. Первое посещение (V0) – это визит включения в регистр ПРОФИЛЬ и получение согласия пациента на участие в исследовании ALIGN. Во время визита оценивались клинико-анамнестические показатели, лекарственная терапия и ее эффективность (достижение целевых показателей АД, липидного спектра – общего холестерина [ХС], ХС ЛПНП) [16], глюкозы и Hb_{A1c} (у больных СД), качество жизни и приверженность пациентов к терапии. На этом этапе исследования проводилась коррекция или назначение, если не была начата ранее, антитромбоцитарной терапии, гиполипидемической, антигипертензивной и антиангинальной терапии (при необходимости) в соответствии с клиническими рекомендациями, действовавшими в момент проведения исследования (рис. 1, табл. 1). Проведение второго визита (V1) запланировано через 3 мес после первого визита (V0) для оценки клинической эффективности терапии (достижение «целевых» клинико-лабораторных показателей) и при необходимости коррекции терапии. Третий визит (V2) должен быть проведен через 1 год после визита (V0). Запланировано оценить достижение целевых показателей АД и уровня ХС ЛПНП, показателей Hb_{A1c} , частоты приступов стенокардии, качество жизни и приверженность пациентов к лечению, возникшие осложнения и текущее лечение. При необходимости будет рекомендовано провести коррекцию назначенной терапии. Заключительный визит (V3)/телефонный контакт будет проведен через 2 года. Во время этого визита будет оценен жизненный статус, перенесенные осложнения и проводимая терапия.

Основной оцениваемый показатель в исследовании ALIGN – приверженность пациента к выполнению рекомендаций врача. Для оценки приверженности



Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

Table 1. Study Protocol

Таблица 1. Протокол исследования

Процедуры	Визиты			
	V0	V1	V2	V3
Оценка качества терапии	+	+	+	+
Коррекция терапии в соответствии с КР	+	+	+	
Количество приступов стенокардии (дневник)		+	+	
Качество жизни (SAQ)	+		+	
Анкета по приверженности	+		+	+
Оценка достижения целевых значений клинико-лабораторных показателей		+	+	+
Оценка осложнений основного заболевания		+	+	+
КР – клинические рекомендации				

применена шкала приверженности российского Национального общества доказательной фармакотерапии, модифицированная для пациентов с ИБС (оцениваются ответы пациентов с ИБС на вопросы о приеме назначенных препаратов по рекомендации врача) [17]. Для оценки результатов использовалась балльная система: 0 – абсолютно привержен к лечению, 1-2 – частично привержен, 3 – частично непривержен, 4 – абсолютно непривержен. Минимальное значение в шкале равно 0, максимальное – 4 балла. Назначенная пациенту терапия оценивалась по ее соответствию Клиническим рекомендациям по лечению стабильной ИБС [2]. Дозы назначаемых препаратов были разделены на три категории: высокая доза – максимально разрешенная терапевтическая доза препарата, средняя доза – 1/2 от максимально разрешенной дозы и низкая доза – 1/4 от максимально разрешенной терапевтической дозы.

В течение всего исследования регистрировались следующие осложнения заболевания: смерть, ОИМ, мозговой инсульт, незапланированная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, выполнение процедур по реваскуляризации миокарда, изменение функционального класса стенокардии на один класс и более (оценка функционального класса стенокардии осуществлялась в соответствии с Canadian Cardiovascular Society grade of angina pectoris) [18].

Статистический анализ результатов, приведенных в данной статье, выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики, с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели), в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%;75%).

Результаты

Всего в период с декабря 2017 г. по декабрь 2019 г. в специализированное кардиологическое отделение

научного центра обратились 389 человек с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями, диагноз стабильной ИБС установлен у 109 пациентов. В данной публикации приведена информация, полученная на первом визите (V0). В группу наблюдаемых пациентов в соответствии с критериями включения исследования ALIGN вошли 71 человек, из них 55 мужчин и 16 женщин (табл. 2). Средний возраст обследованных мужчин составил 68,7 лет±9,0 лет, женщин – 67,5±8,1 лет. Наличие ИБС было подтверждено данными коронароангиографии у 56 больных, у 20 – результатами проведенной пробы с физической нагрузкой, расцененной как положительная проба.

Гиполипидемические препараты принимали 53 (74,6%) больных, однако только у 21 (29,6%) пациента были достигнуты целевые значения показателей ХС ЛПНП (ниже 1,8 ммоль/л). В табл. 3 представлены исходные показатели липидного спектра. На момент обращения 38 (71,7%) пациентов принимали аторвастатин, а 15 – розувастатин (28,3%).

Table 2. Clinical characteristics of patients with stable coronary artery disease (V0; n=71)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов со стабильной ИБС (V0; n=71)

Сопутствующие заболевания в анамнезе	n (%)
Постинфарктный кардиосклероз	33 (46,5)
Стенокардия напряжения	44 (62)
Гипертоническая болезнь	64(90,1)
Фибрилляция предсердий в анамнезе	11 (15,5)
Хроническая сердечная недостаточность	29 (40,8)
Сахарный диабет	15 (21,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения	5 (7,0)
Неопластический процесс	2 (5)
Реваскуляризация в анамнезе:	
Чрескожное коронарное вмешательство	37 (52,1)
Аорто-коронарное шунтирование	11 (15,5)
ИБС – ишемическая болезнь сердца	

Table 3. The lipid spectrum in the study group of patients (V0; n=71)

Таблица 3. Показатели липидного спектра в исследуемой группе больных (V0; n=71)

Параметр	Значение
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 (2,64:8,71)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,35 (0,72:6,44)
Триглицериды, ммоль/л	1,35 (0,46:25)

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на момент обращения принимали 34 пациента (47,9%), при этом преимущественно назначался эналаприл (16 пациентов, 47%) в высоких и средних дозах. Периндоприл был рекомендован 10 (29%) пациентам в средних и высоких дозах, а рамиприл получали всего 4 пациента в низких дозах.

15 (21%) пациентов принимали блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), преимущественно назначался валсартан, но в низких дозах. Только 44 (68,8%) пациента с АГ получали ИАПФ или БРА, достижение целевых цифр АД на первом визите зарегистрировано у 59 (92%) больных. ИАПФ принимали 19 (57,6%) пациентов и БРА – 8 (24,2%) пациентов с перенесенным ранее ОИМ (33 пациента, 46,5%)

Среди пациентов с ХСН (29 пациентов, 40,8%) ИАПФ принимали 29 (58%) больных, БРА – 7 пациентов.

Из препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений (ЧСС), 47 (66,2%) пациентов принимали бета-адреноблокаторы (ББ), чаще назначался бисопролол (29 пациентов, 61,7%) в средних дозах и метопролол в средних дозах (12 пациентов, 25,3%), соталол принимали 2 пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), небилет – 2 пациента в средних дозах и карведилол – 2 пациента в низких дозах. Другие влияющие на ЧСС препараты назначались редко: дилтиазем – одному пациенту в связи с непереносимостью ББ, ивабрадин – двум пациентам в средней дозе. У пациентов без перенесенного ОИМ с клиникой стабильной стенокардии ББ были назначены 27 пациентам (62,8%), а с перенесенным ОИМ в анамнезе – 29 пациентам (88%), среди пациентов с ХСН – 23 пациентам (79%). На рис. 2 представлена частота назначения влияющих на ЧСС препаратов.

Антиагреганты на визите V0 принимали 61 человек (86%), из них комбинированную лекарственную терапию после перенесенного острого коронарного синдрома и ЧКВ получали 19 человек (31%), 5 пациентам при наличии стабильной ИБС и ФП в анамнезе были назначены только новые оральные антикоагулянты (НОАК). В целом из 11 пациентов с ФП принимали

НОАК 10 человек, в сформированной группе пациентов данного исследования никому не был назначен варфарин.

В дополнительном назначении антиангинальной терапии нуждались только 11 пациентов (15,5%).

Ингибиторы минералкортикоидных рецепторов были назначены 10 (30%) пациентам с клиникой ХСН (29 пациентов, 40,8%).

Обсуждение

В 2019 г. определены новые Европейские клинические рекомендации по лечению хронического коронарного синдрома [19]. Однако данное исследование проведено в рамках рекомендаций ESC 2013 (действующих на момент проведения исследования) [2].

Исследование ALIGN позволяет не только зафиксировать терапию, реально получаемую больными, наблюдающимися в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения, но и оценить, насколько назначение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями позволяет достичь клинических и целевых показателей эффективности лечения, в том числе, и в зависимости от приверженности пациентов к данным назначениям.

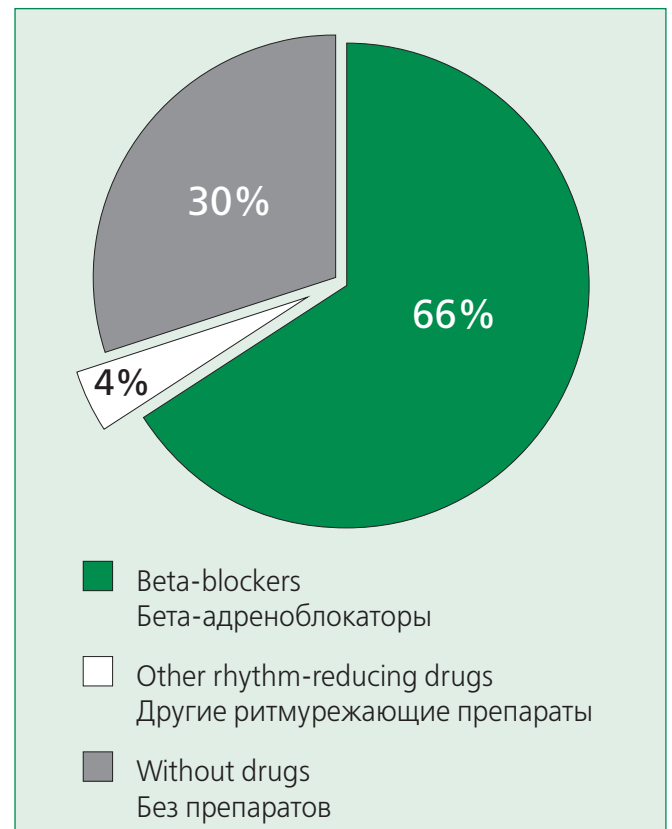


Figure 2. Frequency of prescribing drugs acting on heart rate (V0; n=71)

Рисунок 2. Частота назначения препаратов, влияющих на ЧСС (V0; n=71)

Современные клинические рекомендации дают практикующему врачу возможность в полной мере использовать данные клинических исследований и предложить больному терапию, обеспечивающую максимальное снижение рисков осложнения заболевания и улучшение клинического состояния. К сожалению, данные реальной клинической практики демонстрируют, что далеко не все больные принимают терапию, соответствующую клиническим рекомендациям [3-9].

В нашем исследовании, проводившемся в Москве, мы выявили достаточно высокую частоту приема статинов (74,6%) на амбулаторном этапе у пациентов с хронической ИБС. Уровень назначения необходимой терапии пациентам с целью вторичной профилактики ИБС отражает более высокую частоту приема всех групп лекарственных препаратов в сравнении с усредненными данными исследования PURE [11], значительно превосходит результаты, полученные в исследовании ПРОГНОЗ ИБС (2004) [8], вполне согласуется с данными РЕКВАЗА [10] и составляет частоту приема лекарственных препаратов с доказанным действием согласно клиническим рекомендациям: антиагреганты – 86%, ББ – 66,2%, ИАПФ – 47,9%. Тем не менее, в нашем исследовании только 29% пациентов со стабильной ИБС до обращения в специализированное кардиологическое учреждение получали адекватную гиполипидемическую терапию, обеспечивающую достижение целевых значений ХС ЛПНП.

Стоит отметить, что терапия, получаемая пациентами на амбулаторном этапе, демонстрирует относительно высокую частоту приема рекомендованных для лечения стабильной ИБС препаратов, однако достижение целевых значений показателей АД и ХС ЛПНП оставляет желать лучшего, по-видимому, из-за отсут-

ствия индивидуализированного подхода к лечению пациента.

Заключение

Данные исследования ALIGN демонстрируют, что по сравнению с близким по результатам исследованием ПРОГНОЗ ИБС за 15 лет ситуация с назначением основных классов лекарственных препаратов больным со стабильно протекающей ИБС существенно улучшилась. Тем не менее, до сих пор около 25% больных вообще не получают гиполипидемические препараты, а целевые уровни ХС ЛПНП достигаются лишь у трети больных. Особое беспокойство вызывают больные с осложненным течением ИБС, перенесшие инфаркт миокарда, среди которых лишь 80% получают ИАПФ или БРА, а среди больных с ХСН – 82%. Более 20% больных с ХСН не получают терапию бета-адреноблокаторами, а 65% больных с ХСН не получают терапию ингибиторами минералкортикоидных рецепторов. Антиангинальную терапию при наличии приступов стенокардии не получают 22,5% больных. В дальнейшей проспективной части исследования ALIGN будет показано, насколько ситуация с выполнением клинических рекомендаций может быть улучшена.

Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ALIGN Trial Identifier: NCT04162561).

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. Surinov A.E., Baranov E.F., Bezborodova T.S., et al. Russian Statistical Yearbook, 2018. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С. и др. Российский статистический ежегодник, 2018. М.: Росстат; 2019].
2. Members Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296.
3. Shalnova S.A., Deev A.D. OSCAR Study lessons - «Epidemiology and treatment of high-risk patients in real-world Clinical Practice, 2005-2006». Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(1):47-53 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР - «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.» Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(1):47-53].
4. Oganov R.G., Pogossova G.V., Koltunov I.E., et al. RELIPH - Regular Treatment and Prevention - The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of a Russian Multicenter Study (Part III). Kardiologiya. 2008;48(4):46-53 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ - Регулярное Лечение И профилактика - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология. 2008;48(4):46-53].
5. Pogossova G.V., Koltunov I.E., Melik-Ogandzhanyan G.Y., Sokolova O.Y. Compliance to cardiovascular treatment: clinicians and patients' problem. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(4):98-102 (In Russ.) [Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Мелик-Оганджян Г.Ю., Соколова О.Ю. Приверженность лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2009;8(4):98-102].
6. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of Patients and Results of Inhospital Treatment. Kardiologiya. 2009;49(7-8):4-12 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр Острых коронарных синдромов Рекорд. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2009;49(7-8):4-12].
7. Shalnova S.A., Deev A.D., Karpov Y.A. Arterial hypertension and coronary heart disease in real-world cardiology practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(2):73-80 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2006;5(2):73-80].
8. Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOS IBS register (Part 1). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):138-42. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». (Часть 1). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):138-42]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-138-142.
9. Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Martsevich S.Y. Compliance to Clinical prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry PROFILE) Russian Journal of Cardiology. 2017;3(3):14-9 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) Российский Кардиологический Журнал. 2017;3(3):14-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-3-14-19.

10. Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., et al. In-patient and outpatient register of cardiovascular diseases in Ryazan Region (RECVASA): major tasks, formation experience, and first outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(1):4-14]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14.
11. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
12. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G., et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):133-7 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013; 9(2):133-38]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
13. Martsevich S.Y., Navasardian A.R., Kutishenko N.P., et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the «PROFILE» registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):35-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014;13(2):35-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
14. Voronina V.P., Kisseleva N.V., Martsevich S.Y. Exercise tests in cardiology: past, present and future (Part I). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):80-87 (In Russ.) [Воронина В.П., Киселева Н.В., Марцевич С.Ю. Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее (I часть). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(2):80-87]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-2-80-87.
15. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(4):415-37. DOI:10.1093/ejehcard/jen175.
16. 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.
17. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования ANTEY) *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):864-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
18. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-9.
19. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Ekaterina D. Zharkova – MD, Postgraduate Student, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of the Laboratory for Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Svetlana N. Tolpygina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Victoria P. Voronina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

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

Жаркова Екатерина Дмитриевна – аспирант, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

Толпыгина Светлана Николаевна – д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии НМИЦ ТПМ

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

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

Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Марина Сергеевна Черняева³,
Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Управление делами Президента
Российской Федерации. Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19 стр. 1А

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у людей пожилого и старческого возраста. Доказано, что снижение артериального давления (АД) эффективно для предотвращения инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у больных даже в возрасте ≥ 80 лет. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значительное снижение АД может быть вредным для пожилых людей и может приводить к более высокому риску общей смертности. Поэтому существующие рекомендательные документы по лечению АГ определяют особые подходы к ведению пациентов старших возрастных групп, где целевые уровни АД определяются не только возрастом и сопутствующими заболеваниями, но и наличием синдрома старческой астении (ССА). Причем, отмечается необходимость отслеживания динамики показателей ССА (социального, функционального, когнитивного и психического статуса пациента), так как их ухудшение может потребовать изменения тактики антигипертензивной терапии (снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства) и изменения целевых уровней АД. В связи с этим последние годы привлекает внимание возможность/необходимость запланированного и контролируемого процесса снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства, если это лекарственное средство может нанести вред и/или не приносит пользы (депрескрайбинг, англ.: deprescribing). Данная статья представляет собой обзор современной литературы, в которой представлены дизайн и основные характеристики рандомизированных клинических исследований (РКИ) и систематических обзоров по депрескрайбину антигипертензивных препаратов (АГП) у пожилых пациентов с АГ и ССА. Анализ перечисленных исследований показал преимущества депрескрайбинга АГП для пациентов пожилого возраста с ССА, который позволяет избежать потенциального вреда для их здоровья, улучшает качество жизни и снижает экономические затраты на лечение. Поэтому депрескрайбинг АГП может быть использован, как дополнительный инструмент для достижения необходимых целевых значений АД у пациентов старшей возрастной группы. Однако для разработки схем депрескрайбинга АГП и внедрения его в клиническую практику необходимы результаты крупных специально спланированных РКИ, посвященных изучению этого вопроса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, депрескрайбинг, антигипертензивные препараты, пожилой и старческий возраст, синдром старческой астении.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):82-93. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-14

Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Marina S. Cherniaeva³, Dmitriy A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

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

³ Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation
Marshala Timoshenko ul. 19, Moscow, 121359 Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases in the elderly. It has been proven that lowering blood pressure (BP) is effective in preventing stroke and cardiovascular complications in patients even at the age of ≥ 80 years. On the other hand, there is evidence that a significant decrease in BP can be harmful to older people and may lead to a higher risk of overall mortality. Therefore, existing guidelines for the treatment of AH determine specific approaches for managing patients of older age groups, where the target BP levels are determined not only by age and concomitant diseases, but also by the presence of frailty. Moreover, there is a need to monitor the dynamics of frailty indicators (social, functional, cognitive and mental status of the patient), since their deterioration may require changes in the tactics of antihypertensive therapy (dose reduction, drug withdrawal or replacement) and changes in target BP levels. In this regard, in recent years, the possibility/necessity of a planned and controlled process of dose reduction, drug withdrawal or replacement, if this drug can be harmful and/or does not bring benefits (deprescribing), has attracted attention. This article is a review of current literature, which presents the design and main characteristics of randomized clinical trials (RCTs) and systematic reviews on the deprescribing of antihypertensive drugs in elderly patients with AH and frailty. An analysis of these studies showed the benefits of deprescribing of antihypertensive drugs for elderly patients with frailty, which avoids potential harm to their health, improves the quality of life and reduces the economic cost of treatment. Therefore, deprescribing of antihypertensive drugs can be used as an additional tool to achieve the necessary target BP values in patients of an older age group. However, for the development of deprescribing of antihypertensive drugs schemes and its introduction into clinical practice, the results of large specially planned RCTs are needed to study this issue.

Keywords: arterial hypertension, deprescribing, antihypertensive drugs, older and very old age, frailty.

For citation: Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Sychev D.A. Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):82-93. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-14

Received/Поступила: 09.09.2019

Accepted/Принята в печать: 07.10.2019

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

Введение

По мере старения населения увеличивается количество людей с так называемыми возраст-ассоциированными хроническими заболеваниями [1,2]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у людей пожилого и старческого возраста, при этом она сочетается с большим количеством других хронических заболеваний [2,3]. Показано, что снижение артериального давления (АД) эффективно для предотвращения инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у больных даже в возрасте ≥ 80 лет с АГ 2 стадии (систолическое АД [САД] > 160 мм рт.ст.) и с АГ 1 стадии, но при наличии высокого сердечно-сосудистого риска [4,5]. Однако эти исследования, как и многие другие [6,7], включали в себя по большей части так называемых «крепких» пожилых пациентов, с низкой частотой встречаемости полипрагмазии и коморбидности, по сравнению с общей популяцией пожилых людей. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значительное снижение АД и/или назначение нескольких антигипертензивных препаратов (АГП) могут быть вредными для пожилых людей – обуславливать повышенный риск смертности от всех причин [8,9] или приводить к развитию лекарственно-индуцированной ортостатической гипотензии [10]. Данные наблюдательных исследований также показывают, что более интенсивное снижение АД связано с повышенным риском падений у пожилых людей [11], хотя подобные результаты получены не во всех исследованиях [4]. В лечении гериатрических пациентов одинаково важно учитывать и риски развития инфаркта миокарда или инсульта, и повышенный риск падений, и риски потери автономности, особенно это важно для тех пациентов, которые получают медикаментозную терапию для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Существующие рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению АГ (ESH/ESC, 2018) [13], Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ [14] определяют особые подходы для лечения АГ у лиц старших возрастных групп: начало медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ) при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. для пациентов в возрасте 65-79 лет и при уровне АД $\geq 160/90$ мм рт.ст. для пациентов 80 лет и старше, для очень пожилых (> 80 лет) или ослабленных (с синдромом старческой астении, ССА) пациентов, причем рекомендуется старт с монотерапии, в отличие от больных более молодого возраста. Российские рекомендации для пациентов старше 65, но не старше 80 лет дают возможность начала АГТ при САД в диапазоне 140-159 мм рт.ст. при условии ее хорошей переносимости. Целевой уровень

АД для пожилых пациентов необходимо поддерживать в пределах 130-139/70-79 мм рт.ст. при хорошей его переносимости, а нижняя граница безопасного снижения АД – не ниже 130/70 мм рт.ст., независимо от наличия ряда сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность). Кроме того, в рекомендациях ESH/ESC 2018 г. [13] указано, что у пожилых пациентов с ССА и зависимых от посторонней помощи пациентов целевые значения АД могут быть выше, без детализации максимально допустимого уровня АД, оставляя принятие решение на лечащего врача с учетом индивидуальных особенностей функционального статуса пациента. Синдром старческой астении (в англоязычной литературе frailty, «хрупкость») – это ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, снижение когнитивных функций, физической и функциональной активности многих систем, адаптационного и восстановительного резерва организма, что способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья [15,16].

Экспертное заключение Рабочей группы по лечению АГ у очень пожилых и «хрупких» пациентов Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского сообщества по гериатрической медицине (European Union Geriatric Medicine Society, EuGMS) [17] предполагает определение физического состояния, когнитивных функций и статуса «хрупкости» (наличие ССА) пожилого пациента с последующим отслеживанием лечащим врачом динамики этих показателей, так как их ухудшение может потребовать изменения тактики АГТ и изменения целевых уровней АД. Тем не менее, ни в одном из вышеперечисленных рекомендательных документов не приводятся конкретные подходы для достижения оптимального уровня АД и алгоритма назначения АГТ для пожилых пациентов и, особенно, для пациентов с ССА.

Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов

Таким образом, назначение АГП в ряде случаев не является необходимым и может быть даже опасным, а характерная для стареющего населения полиморбидность в сочетании с полипрагмазией и повышенным риском нежелательных явлений требует ориентированного на пожилого пациента индивидуального подхода к назначению АГТ, в связи с чем в последние

годы привлекает внимание возможность/необходимость снижения дозы АГП или полной их отмены (депрескрайбинг, англ.: deprescribing). Депрескрайбинг – это запланированный и контролируемый процесс снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства, если это лекарственное средство может нанести вред и/или не приносит пользы, целью которого является снижение лекарственной нагрузки и сохранение или улучшение качества жизни пациентов [18,19]. Данное направление особенно важно для пожилых пациентов, которым желательно снижение лекарственной нагрузки в результате высокого риска развития нежелательных побочных реакций на фоне полипрагмазии, и у которых существует неопределенность в отношении потенциальной выгоды от АГП. Депрескрайбинг является частью рационального назначения лекарственных средств, и такой подход ведения пациентов с АГ старческого возраста и/или с наличием ССА позволит избежать потенциального вреда для их здоровья, улучшить качество жизни больных старших возрастных групп, а также позволит снизить экономические затраты на лечение.

Существует ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) [20-22] и систематических обзоров [23,24], результаты которых говорят о преимуществах и безопасности отмены или снижения дозы АГП у пожилых пациентов с АГ и ССА, часть РКИ находятся в процессе выполнения [25,26]. Дизайн и основные характеристики этих исследований отражены в табл. 1.

В согласительном документе экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по лечению АГ у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией [27,28] предлагается рассмотреть уменьшение доз АГП вплоть до их отмены при достижении уровня САД < 130 мм рт.ст. для пациентов ≥ 80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии, также там говорится о том, что при появлении ССА у пациентов старше 60 лет необходима коррекция стратегии лечения. В клинических рекомендациях по старческой астении [28] для оптимизации фармакотерапии у пациентов с полипрагмазией и ССА рекомендован регулярный пересмотр лекарственной терапии. С целью скрининга потенциально нерациональных назначений лекарственных препаратов рекомендовано использование STOPP/START критериев [29].

Также в отношении рекомендаций по ведению пожилых пациентов с ССА привлекает внимание Консенсус членов Dalhousie Academic Detailing Service и the Palliative and Therapeutic Harmonization program (Канада, 2014 г.) [30], в котором были представлены

принципы депрескрайбинга АГП. Авторы предлагают снижать дозу и/или прекращать прием АГП, если САД, измеряемое в положении сидя, ниже 140 мм рт.ст. Отмена препаратов может быть начата и при более высоком уровне САД, в том случае, когда диагностируется ортостатическая гипотензия или если САД в положении стоя меньше 140 мм рт.ст. В документе подчеркивается, что прежде чем отменить АГП, необходимо оценить, нет ли дополнительных показаний для его приема, то есть сопутствующих заболеваний, например, фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности. Авторы Консенсуса также заявляют о том, что остается непонятным, можно ли прекращать АГП у пациентов, перенесших инсульт [30]. У пожилых пациентов с ССА для принятия решения о возобновлении АГП или увеличении дозы АГП необходимо использовать результаты измерения АД в положении сидя. Возобновление АГП эксперты рекомендуют осуществлять при САД ≥ 160 мм рт.ст. Целевое АД для «хрупких» пациентов, измеренное в положении сидя, по их мнению, должно составлять 140-159 мм рт.ст., а для «очень хрупких» больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни – от 160 до 190 мм рт.ст. Канадские эксперты не рекомендуют использовать более 2 АГП для лечения АГ у пациентов с ССА. В этой связи следует упомянуть, что в Российских клинических рекомендациях по ССА у данной категории пациентов рекомендовано использовать не более 3 АГП [28].

Крупный систематический обзор 66 исследований, исследующих депрескрайбинг АГП у пожилых пациентов с АГ, опубликованных с 1975 по 2013 гг., провели van der Wardt с соавт. [23]. Целью данного обзора являлось определение доли больных, у которых после прекращения АГП сохраняется нормальное АД, а также оценка безопасности депрескрайбинга АГП. Допустимые уровни АД на фоне отмены АГП различались в разных исследованиях: для САД – в диапазоне от 135 до 200 мм рт.ст., для ДАД – в диапазоне от 85 до 129 мм рт.ст. В 3 исследованиях не был задан целевой уровень, но использовалось значение АД в зависимости от совета врача или решения пациента. Средний возраст пациентов варьировал от 41 до 76 лет, в большинстве исследований принимали участие пациенты не только пожилого, но и среднего возраста. Авторы установили, что средняя пропорция пациентов, у которых сохранялся нормальный уровень АД через 6 мес, составила 0,38 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,37-0,49), через 1 год – 0,40 (95% ДИ 0,40-0,40) и через ≥ 2 года – 0,26 (95% ДИ 0,26-0,27). Предикторами успешного депрескрайбинга были антигипертензивная монотерапия и более низкие исходные (до отмены АГП) значения АД. Данные в отношении индекса массы тела оказались противоречивыми:

Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups

Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
van der Wardt V. et al., 2017 [23]. Систематический обзор 66 статей с 1975 по 2013 гг.	Средний возраст, о котором сообщалось в исследованиях, варьировал от 41 до 76 лет. Целевое АД различалось в разных исследованиях для САД в диапазоне от 135 до 200 мм рт.ст., для ДАД в диапазоне от 85 до 129 мм рт.ст. В трех исследованиях целевое АД определялось в зависимости от совета врача или решения пациента.	Оригинальные статьи, представляющие результаты отмены АГП у взрослых пациентов с диагнозом эссенциальной АГ.	Исследования на животных; исследования пациентов с глаукомой и высоким внутриглазным давлением; АГ во время беременности; исследования у пациентов с легочной гипертензией; острые интеркуррентные заболевания; исследования, изучающие отмену гуанфацина (если в них не изучались другие АГП, анализируемые отдельно); систематические обзоры, редакционные статьи, комментарии (кроме статей, включенных в обзор).	От 10 нед до 6 лет.	Только в 3 исследованиях была представлена подробная информация о процедуре депрескрайбинга АГ. Из 28 исследований 17 не указали конкретные АГП, которые были отменены. В остальных исследованиях были отменены АПФ, БРА, клоидин, БАБ, БКК, диуретики, резерпин или вазодилаторы.	Доля людей, у которых сохранялась нормальная АД в течение 6 мес или дольше после депрескрайбинга АГ. Из 28 исследований 17 не указали конкретные АГП, которые были отменены. В остальных исследованиях были отменены АПФ, БРА, клоидин, БАБ, БКК, диуретики, резерпин или вазодилаторы.	Средняя доля людей, у которых сохранялся нормальный уровень АД после депрескрайбинга АГ (с учетом размера выборки), составила 0,38 за 6 мес (95%ДИ 0,37-0,49; 912 участников), 0,40 через 1 год (95%ДИ 0,40-0,40; 2640 участников) и 0,26 через 2 года или дольше (95%ДИ 0,26-0,27; 1262 участника). Побочные эффекты или потенциально возможные изменения, приводящие к НПР, связанные с отменой АГП (49 исследований).	Антигипертензивная монотерапия и более низкий уровень АД перед отменой АГП были ассоциированы с фактом успешного депрескрайбинга. Результаты в отношении массы тела оказались противоречивыми.

Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups (continuation)

Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп (продолжение)

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
DANTE Moonen J.E.F. et al., 2015 [20].	385 пациентов; Исследуемая группа - полное прекращение АГ (n=199), средний возраст - 81,1±4,3 лет; контрольная группа - продолжение АГ (n=186), средний возраст 81,5±4,6 лет.	• Пациенты старше 75 лет; • прием АГ; • САД ≤160 мм рт.ст.; • оценка по шкале MMSE от 21 до 27 баллов; • САД ≤140 мм рт.ст. у пациентов с ИМ, процедурой реперфузии коронарных артерий, СД.	Клинический диагноз деменции; использование АГ по причинам, отличным от лечения АГ; обострение стенокардии или СН, наличие ФП, ИМ или процедуры коронарной реперфузии менее чем 3 года назад; инсульт или ТИА в анамнезе; ограниченная продолжительность жизни; заболевания периферических артерий в анамнезе.	4 мес.	Алгоритм отмены АГ: монотерапия с помощью БКК, иАПФ, БРА или диуретика прекращалась сразу, монотерапия БАБ - прекращалась ступенчато, сначала доза уменьшалась вдвое, а затем через 1 нед препарат отменялся полностью. В случае комбинированной АГ врач общей практики могли сами выбирать, какой препарат следует отменить в первую очередь. При этом в случае комбинированной терапии 2-мя АГП один из них отменяли сразу, а дозу второго препарата вначале уменьшали в 2 раза, а затем через 1 нед полностью отменяли. В случае комбинированной терапии три АГП два АГП были отменены сразу, прием третьего АГП продолжался без снижения дозы в течение 2 нед. Затем дозу третьего АГП сначала уменьшали в 2 раза, и в последующем полностью отменяли. В случае комбинированной терапии 4 АГП врачу было рекомендовано проконсультироваться с гериатром для решения вопроса о соответствующей стратегии прекращения приема АГ.	Первичная конечная точка: изменение суммарного балла по когнитивным тестам между исходным уровнем и визитом через 4 мес после рандомизации. Вторичные конечные точки: изменения в четырех отдельных когнитивных доменах (глобальное когнитивное функционирование, управляющие функции, память [непосредственное и отсроченное воспроизведение] и скорость психо моторных реакций), а также в гериатрической шкале депрессии (Geriatric Depression Scale-15), шкале апатии, шкале ограничения активности Гронингена (функциональное состояние) и качества жизни (Cantril Ladder) между исходным уровнем и заключительным визитом.	В среднем за 16 нед наблюдения между группой прекращения АГ и группой продолжения приема АГ не было статистически значимых различий по первичной конечной точке: Δ=0,01 баллов (95%ДИ от -0,14 до 0,16) в группе вмешательства по сравнению с Δ=-0,01 балла (95%ДИ от -0,16 до 0,14) в контрольной группе (разница между группами - 0,02 балла, 95%ДИ от -0,19 до 0,23, p=0,84). Аналогично, в обеих группах были сопоставимы изменения вторичных конечных точек: различия в изменении количества баллов по 3 анализируемым когнитивным доменам (управляющие функции Δ=-0,07 баллов [95%ДИ от -0,29 до 0,15; p=0,52], память Δ=0,08 баллов [95%ДИ от -0,12 до 0,29, p=0,43] и скорость психо моторных реакций Δ=-0,85 баллов [95%ДИ от -1,72 до 0,02, p=0,06]), динамике симптомов апатии (Δ=0,17 баллов [95%ДИ от -0,65 до 0,99; p=0,68]) и депрессии (Δ=0,14 баллов [95%ДИ от -0,20 до 0,48; p=0,41]), функционального состояния (Δ=-0,72 баллов [95%ДИ от -1,52 до 0,09; p=0,08]), показателя качества жизни (Δ=-0,09 баллов [95%ДИ от -0,34 до 0,16; p=0,46]).	Неблагоприятные события были равномерно распределены между 2 группами: в группе вмешательства и в контрольной группе зафиксировано по одному случаю смерти, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, дополнительно в группе вмешательства у одного больного развился инсульт.

Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups (continuation)

Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп (продолжение)

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
Суб-анализ DANTE Moopen J.E.F. et al., 2016 [21]. РКИ.	162 пациента с АГ и ОГ и умеренными когнитивными расстройствами, рандомизированы на прекращение АГ (86 пациентов, средний возраст 80,4 (76,8-83,9) лет, среднее АД 155,6±21,6/84,7±11,0 мм рт.ст.) или продолжение приема АГ (76 пациентов, средний возраст 81,6 (78,4-84,8) лет, среднее АД 149,5±23,8/82,1±11,3 мм рт.ст.).	По протоколу исследования DANTE, дополнительно наличие ОГ.	По протоколу исследования DANTE.	4 мес.	По протоколу исследования DANTE.	Первичной конечной точкой было отсутствие ортостатической гипотензии в конце 4-месячного периода наблюдения.	Из 86 пациентов в группе отмены АГ у 43 (50%) больных не было ортостатической гипотензии в конце периода наблюдения, по сравнению с 29 (38%) в 2 исследовательских группах. Случаев смерти и ИМ не было. Прием АГ ОР 1,31 (95%ДИ 0,92-1,87); р=0,13). Анализ "по протоколу" показал, что исчезновение ортостатической гипотензии отмечалось статистически значимо чаще у больных, которые полностью прекратили прием всех АГП (61%) по сравнению с группой продолжения АГ (38%) [ОР 1,60 (95%ДИ 1,10-2,31); р=0,01].	Серьезные побочные эффекты, определяемые как смерть, ИМ, инсульт, ТИА или госпитализация по любой причине были одинаково распределены в 2 исследовательских группах. Случаев смерти и ИМ не было. Количество госпитализаций – 4 в группе прекращения АГ, 5 – в группе продолжения АГ.

Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups (continuation)
Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп (продолжение)

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
COSMOS, Gulla C. et al., 2018 [22].	295 пациентов; исследуемая группа (n=164), средний возраст 86,9±7,6 (от 66-104) лет; контрольная группа (n=131), средний возраст 87,5±7,2 (от 67-102) лет.	Пациенты ≥65 лет, проживающие в домах престарелых, с наличием/отсутствием деменции.	Ожидаемая продолжительность жизни ≤6 мес) или пациенты с шизофренией.	9 мес.	Условием для снижения дозы или отмены АП являлось наличие одного из критериев: • САД <160 мм рт.ст.; • общее состояние пациентов ухудшалось; • пациент не желал контролировать лечение; • у пациента была короткая ожидаемая продолжительность жизни.	Количество АП, уровень САД и частота пульса.	Между исходным визитом и 4-м мес количество пациентов, не принимающих АП, было статистически значимо выше в группе вмешательства (n=43, 32%) по сравнению с группой контроля (n=11, 10%). В группе вмешательства произошло увеличение САД, начиная с исходного уровня 128±19,5 мм рт.ст. до 143±25,5 мм рт.ст. на 4-й месяц. Однако к 9-му месяцу, САД вернулось к исходным значениям (в среднем 134 мм рт.ст.). Результаты тестирования когнитивных функций (различные когнитивные домены) не выявили статистически значимых различий между двумя группами. Количество отменяемых АП в группе пациентов с исходным САД > 160 мм рт.ст., было таким же, как и у пациентов с САД < 160 мм рт.ст.	Число госпитализаций было выше в группе контроля как через 4 мес (p=0,031), так и через 9 мес (p=0,041), без статистически значимых различий по смертности от всех причин между группами.
РКИ.					Отмена АП проводилась на основании STOPP/START критериев и шкалы антихолинергической нагрузки.		Наиболее часто отменяли бета-блокаторы и диуретики. Причем, их отмена не оказала влияния на частоту пульса в течение всего периода наблюдения.	

АГ – артериальная гипертензия, АП – антигипертензивные препараты, АД – артериальное давление, ББ – бета-адреноблокатор, БКК – блокатор кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ЛС – лекарственные средства, НТР – нежелательные побочные реакции, ОТ – ортостатическая гипотония, РКИ – рандомизированные клинические исследования, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений, MMSE – Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса), STOPP/START критерии – STOPP (Screening Tool for Older Persons' Prescriptions)/START (Screening tool to Alert doctors to Right Treatment) – инструмент для скрининга назначений у пожилых людей/инструмент для скрининга отовещения докторов о правильном лечении

в одних исследованиях, включенных в данный систематический обзор, было выявлено, что более высокая масса тела и большее соотношение окружности талии/окружность бедра являлись предикторами сохранения нормального АД после депрескрайбинга [31, 32], а результаты одного из исследований показали, что, напротив, исходно более низкий индекс массы тела был значимым предиктором нормализации АД после отмены АГТ [33]. Определенные симптомы (головная боль, боль в суставах, учащенное сердцебиение, периферические отеки и общее чувство недомогания) несколько чаще выявлялись у тех пациентов, которым были отменены АГП по сравнению с больными, кто продолжал медикаментозную АГТ, однако выраженность их была незначительной.

Другой систематический обзор был проведен с целью создания специальных критериев для выявления лекарственных средств и клинических ситуаций, с помощью которых определяют возможность проведения депрескрайбинга различных лекарственных препаратов у пожилых пациентов с мультиморбидной патологией [24]. В этот обзор литературы авторы включили 51 исследование, большинство из которых являлись РКИ, по депрескрайбину определенного лекарственного средства или узкого спектра лекарственных препаратов в небольших группах пациентов, находящихся на стационарном лечении или на амбулаторном лечении у врачей общей практики. Эксперты оценили эффективность и безопасность показаний и противопоказаний для депрескрайбинга лекарственных средств, используемых в отобранных исследованиях, в том числе, влияние на прогноз. Критерии (основные положения) выбирались в зависимости от силы доказательств, полезности для пациентов с мультиморбидностью и применимости в клинической практике, в результате были отобраны 27 пунктов, и они получили название LESS-CHRON criteria (List of Evidence-based deprescribing for CHRONic patients). Критерии охватывают положения для депрескрайбинга лекарственных средств, используемых для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, обмена веществ, болезней крови и кроветворных органов, заболеваний сердечно-сосудистой, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, органов дыхания, а также гормональные препараты для системного применения. Каждый критерий содержит: 1) показания к применению лекарственного препарата, 2) клиническую ситуацию, которая дает возможность отмены лекарственного препарата, 3) клиническую переменную, подлежащую мониторингу и 4) минимальное время для наблюдения за пациентом после отмены. Согласно данным критериям условием для отмены АГП являются: пациенты в возрасте >80 лет с САД < 160 мм рт.ст., принимающие более чем

один АГП. В таком случае рекомендуется отменить АГП, не относящийся к препаратам первой линии для лечения АГ. После отмены необходимо проводить мониторинг АД в течение 3 мес.

Оценка влияния депрескрайбинга АГТ у пожилых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями на когнитивное, психологическое и общее ежедневное функционирование проводилась в РКИ DANTE (Discontinuation of ANtiHypertensive Treatment in Elderly people) Study Leiden [20]. В исследование было включено 385 пациентов в возрасте 75 лет и старше с умеренным когнитивным дефицитом (количество баллов по шкале Mini-Mental State Examination, MMSE 21-27) и без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, сердечная недостаточность), которые получали АГП. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа вмешательства (прекращение АГТ) (n=180, средний возраст 81,1±4,3 лет, среднее АД 148,8±21,1/82,3±10,8 мм рт.ст.) и контрольная группа (продолжение приема АГП; n=186, средний возраст 81,5±4,6 лет, среднее АД 147,0±22,3/80,0±10,7 мм рт.ст.). Первичной конечной точкой являлось изменение интегрального показателя когнитивных функций между исходным уровнем и последующим наблюдением, вторичные конечные точки включали изменение количества баллов по отдельным когнитивным доменам, гериатрической шкале депрессии (Geriatric Depression Scale-15), шкале апатии, шкале ограничения активности Гронингена (функциональное состояние) и качества жизни (Cantril Ladder) между исходным уровнем и последующим наблюдением.

Алгоритм отмены АГТ в исследовании DANTE был следующим: монотерапия с помощью блокатора кальциевых каналов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) или диуретика прекращалась сразу, монотерапия бета-адреноблокатором – прекращалась ступенчато, сначала доза уменьшалась вдвое, а затем через неделю препарат отменялся полностью. В случае комбинированной АГТ врачи общей практики могли сами выбирать, какой АГП следует отменить в первую очередь. При этом в случае комбинированной терапии 2 АГП один из них отменяли сразу, а дозу второго препарата вначале уменьшали в 2 раза, а затем через неделю полностью отменяли. В случае комбинированной терапии 3 АГП два АГП были отменены сразу, прием третьего АГП продолжался без снижения дозы в течение 2 нед. Затем дозу третьего АГП сначала уменьшали в 2 раза, и в последующем полностью отменяли. В случае комбинированной терапии 4 АГП врачу было рекомендовано проконсультироваться с гериатром для решения вопроса о соответствующей стратегии пре-

кращения приема АГТ. В среднем за 16 нед наблюдения между группой прекращения АГТ и группой продолжения приема АГТ не было статистически значимых различий по первичной конечной точке: $\Delta=0,01$ баллов (95%ДИ от -0,14 до 0,16) в группе вмешательства по сравнению с $\Delta=-0,01$ (95%ДИ от -0,16 до 0,14) в контрольной группе (разница между группами – 0,02 балла, 95%ДИ от -0,19 до 0,23, $p=0,84$). Аналогично, в обеих группах были сопоставимы изменения вторичных конечных точек: различия в изменении количества баллов по 3 анализируемым когнитивным доменам (управляющие функции $\Delta=-0,07$ баллов [95%ДИ от -0,29 до 0,15; $p=0,52$], память $\Delta=0,08$ баллов [95%ДИ от -0,12 до 0,29; $p=0,43$] и скорость психомоторных реакций $\Delta=-0,85$ баллов [95%ДИ от -1,72 до 0,02; $p=0,06$]), динамике симптомов апатии ($\Delta=0,17$ баллов [95%ДИ от -0,65 до 0,99; $p=0,68$]) и депрессии ($\Delta=0,14$ баллов [95%ДИ от -0,20 до 0,48; $p=0,41$]), функционального состояния ($\Delta=-0,72$ баллов [95%ДИ от -1,52 до 0,09; $p=0,08$]), показателя качества жизни ($\Delta=-0,09$ баллов [95%ДИ от -0,34 до 0,16; $p=0,46$]). Неблагоприятные события были равномерно распределены между двумя группами: в группе вмешательства и в контрольной группе зафиксировано по одному случаю смерти, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, дополнительно в группе вмешательства у одного больного развился инсульт. Таким образом, у пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями прекращение АГТ не изменяло когнитивные функции, психологическое состояние, функциональное состояние и качество жизни в течение 4 мес наблюдения.

В суб-анализе исследования DANTE Study Leiden [21] у 162 пациентов ≥ 75 лет с умеренными когнитивными нарушениями (21-27 баллов по шкале MMSE) авторы оценили влияние отмены АГП на наличие ортостатической гипотензии. Пациенты, страдающие ортостатической гипотензией, были рандомизированы на прекращение АГТ (86 пациентов, средний возраст 80,4 [76,8-83,9] лет, среднее АД $155,6 \pm 21,6/84,7 \pm 11,0$ мм рт.ст.) или продолжение приема АГП (76 пациентов, средний возраст 81,6 [78,4-84,8] лет, среднее АД $149,5 \pm 23,8/82,1 \pm 11,3$ мм рт.ст.). Первичной конечной точкой было отсутствие ортостатической гипотензии в конце 4-месячного наблюдения. В результате из 86 пациентов в группе отмены АГТ у 43 (50%) больных не было ортостатической гипотензии в конце периода наблюдения по сравнению с 29 (38%) из 76 пациентами в группе продолжения приема АГП (относительный риск [ОР] 1,31; 95%ДИ 0,92-1,87; $p=0,13$). Анализ «по протоколу» показал, что исчезновение ортостатической гипотензии отмечалось статистически значимо чаще у больных, которые полностью прекратили прием всех

АГП по сравнению с группой продолжения АГТ (61% против 38%; ОР 1,60; 95%ДИ 1,10-2,31; $p=0,01$). Данный суб-анализ показал, что у пациентов старческого возраста с умеренными когнитивными нарушениями в сочетании с ортостатической гипотензией прекращение приема АГП увеличивает вероятность ее исчезновения.

Многоцентровое, рандомизированное кластерное контролируемое исследование COSMOS (COmmunication, Systematic pain assessment and treatment, Medication review, Organization of activities, and Safety) [23], проведенное в норвежских домах престарелых, оценило влияние прекращения приема АГП на уровень АД. В это исследование были включены 765 пациентов ≥ 65 лет, контрольные точки включали анализ через 4 и через 9 мес наблюдения. Пациенты, получающие АГТ ($n=295$), были рандомизированы на две группы: группа вмешательства ($n=164$), в которой выполнялся систематический обзор применяемых лекарственных средств, и при необходимости производилась их отмена, и контрольную группу ($n=131$), где пациенты продолжали получать назначенное лечение в обычном режиме. Условием для снижения дозы или отмены АГТ являлось наличие одного из критериев: 1) САД < 160 мм рт.ст., 2) общее состояние пациентов ухудшалось, 3) пациент не желал контролировать лечение, 4) у пациента была короткая ожидаемая продолжительность жизни. Отмена АГТ проводилась на основании STOPP/START критериев и шкалы антихолинергической нагрузки.

В группе вмешательства при отмене АГТ наблюдалось повышение САД от исходного уровня $128 \pm 19,5$ мм рт.ст. до $143 \pm 25,5$ мм рт.ст. через 4 мес, однако через 9 мес уровень АД возвращался к исходным значениям (в среднем 134 мм рт.ст.). Количество госпитализаций было выше у пациентов контрольной группы как через 4 мес наблюдения ($p=0,031$), так и через 9 мес ($p=0,041$). Данное исследование показало, что систематический пересмотр лекарственных назначений мультидисциплинарной командой позволил уменьшить количество используемых АГП у пациентов, проживающих в домах престарелых, без существенного влияния на уровень САД с течением времени.

В 2018 г. начаты 2 РКИ по изучению безопасности отмены АГТ у пациентов старше 80 лет с ССА – это OPTiMISE (OPTimising Treatment for MILD Systolic hypertension in the Elderly) [25] и RETREAT-FRAIL (Impact of the REDuction in antihypertensive TREATment in FRAIL Subjects with low systolic blood pressure; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03453268) [26].

Целью исследования OPTiMISE [25] является изучение возможности депрескрайбинга АГП без существенных изменений в уровне АД на протяжении

12 нед у пожилых пациентов с контролируемой АГ (САД ≤ 150 мм рт.ст.), которые принимают два или более АГП. Предполагается набрать 540 больных в возрасте ≥ 80 лет с САД < 150 мм рт.ст. и получающих ≥ 2 АГП. Критериями включения в исследование являются: мужчины или женщины в возрасте ≥ 80 лет, САД < 150 мм рт.ст., принимающие ≥ 2 АГП по меньшей мере 12 мес до начала исследования, в стабильной дозе не менее 4 нед до начала исследования. По мнению исследователя пациентам потенциально может быть полезно уменьшение количества лекарственных средств из-за существующей полипрагмазии, сопутствующих заболеваний, несоблюдения режима приема АГП или неприятия к лекарствам и/или наличие ССА, а также, по мнению исследователя, пациент способен выполнить все процедуры исследования, и обязательным условием является желание и возможность пациента дать информированное согласие. Критериями не-включения являются: наличие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, при этом пациент принимает только ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и/или бета-адреноблокаторы и/или спиронолактон (отмена любого из них противопоказана), сердечная недостаточность, но нет данных эхокардиографии (возможно, у пациента имеется недиагностированная систолическая дисфункция левого желудочка и есть потребность в приеме иАПФ/БРА и бета-блокаторов). Исследователь считает, что имеется убедительная причина продолжения приема АГП; наличие любых других заболеваний или расстройств, которые, по мнению исследователя, могут либо подвергать участников риску из-за участия в исследовании, либо повлиять на результат или на способность пациента участвовать в исследовании (например, терминальная стадия какого-либо заболевания, не способен посещать клинику); острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 12 мес, невозможность подписать информированное согласие; вторичная АГ, гипертонический криз или злокачественная АГ; пациенты, которые в течение последних 4 нед принимали участие в другом исследовании с приемом АГП. Все пациенты будут рандомизированы на 2 группы: группа отмены АГП против группы стандартной терапии (продолжение АГП).

Первичной конечной точкой в этом исследовании является доля участников с клинически приемлемыми уровнем САД при 12-недельном наблюдении (< 150 мм рт.ст.). В качестве вторичных контрольных точек через 12 нед наблюдения будут учитываться: доля участников в исследуемой группе, которые не возобновили прием АГП, качество жизни, индекс хрупкости, уровень САД, побочные эффекты на фоне приема

АГП (кашель, головокружение, обморок, отек лодыжек), серьезные неблагоприятные события (госпитализация из-за падений, инфаркт миокарда, инсульт или смертность от всех причин). АГП будет отменяться в соответствии со следующим алгоритмом: вначале отмена препаратов согласно STOPP/START критериям, если таковых нет, то отмена препаратов будет осуществляться в соответствии с алгоритмом C+A+D для пожилых Национального института по улучшению здоровья и ухода (National Institute for Health and Care Excellence), где С – блокаторы кальциевых каналов, А – иАПФ/БРА, D – тиазидные и тиазидоподобные диуретики; если невозможно отменить C+A+D или пациент их не принимает, то идентифицировать другие АГП, которые можно отменить на основании клинического суждения; пациент будет в обязательном порядке принимать как минимум один АГП.

Второе РКИ – RETREAT-FRAIL [26] проходит в настоящее время. Его целью является оценка эффекта от уменьшения дозы или отмены АГП у пожилых пациентов, находящихся в домах престарелых с низким уровнем САД, а также предоставление доказательств того, что постепенное уменьшение интенсивности АГП может улучшить выживаемость за счет контролируемого повышения САД и снижения «вторичной заболеваемости» из-за «чрезмерного лечения». Запланированная продолжительность исследования 3 года. Критерии включения в исследование: пациенты старше 80 лет, живущие в домах престарелых, САД < 130 мм рт.ст., прием ≥ 2 АГП, подписание пациентом (или юридическим представителем, если применимо) информированного согласия. Критерии не-включения в исследование: пациенты, у которых ни один из АГП не может быть отменен из-за наличия показаний к их применению для лечения других сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих у этих пациентов, пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни < 3 мес. Все пациенты будут рандомизированы на 2 группы: группа отмены АГП (группа депрескрайбинга) против группы стандартной терапии (продолжение АГП). Первичной конечной точкой является смертность от всех причин, вторичными конечными точками – качество жизни, заболеваемость, зависимость от посторонней помощи, медико-экономический анализ преимуществ для данной популяции пациентов. Алгоритм отмены АГП состоит из нескольких этапов: первый шаг – отмена одного АГП, предпочтительно, в следующем порядке: препарат центрального действия, α -адреноблокатор, петлевой диуретик, недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, БРА, иАПФ, тиазидный диуретик, дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (эксперт больницы университета может в исключительных случаях изменить этот порядок, если

есть определенная причина). Доза бета-адреноблокаторов будет снижаться постепенно: наполовину в течение первых 7 дней, после чего, если у пациента не будет клинических симптомов, которые не позволят полностью отменить бета-адреноблокатор, препарат будет полностью отменен. Если пациент принимает 2 АГП, относящихся к одному классу, один из них будет отменен. В целях безопасности дополнительный визит будет проводиться через неделю после любого медицинского визита, в течение которого проводилось изменение медикаментозной терапии для исключения появления какого-либо соответствующего побочного эффекта. Второй шаг: если после отмены 1 АГП уровень САД составляет менее 130 мм рт.ст., будет производиться отмена второго АГП. Дальнейшие шаги предусматривают ту же процедуру при использовании 3 или более АГП. Целевые значения САД в положении сидя заявлены как 130-160 мм рт.ст. Протокол исследования предусматривает и процедуры интенсификации АГТ (контроль АД производится через 1 нед после изменения дозы): так, если уровень САД составляет ≥ 180 мм рт.ст. во время следующего после депрескрайбинга посещения медсестры, АД измеряется снова через час и, если уровень САД сохраняется ≥ 180 мм рт.ст., АГП будет повторно назначен в дозе, составляющей половину от первоначальной. В этом случае АД вновь измеряется через 1 нед: если САД все еще ≥ 180 мм рт.ст., доза АГП увеличивается до первоначальной; а если уровень САД < 180 мм рт.ст., лечение останется неизменным до следующего запланированного медицинского посещения. Если САД находится на уровне 160-180 мм рт.ст. во время последующего запланированного медицинского визита (медсестры или врача), препарат будет повторно назначен в дозе, составляющей половину от первоначальной.

Результаты, которые будут получены в исследованиях OPTiMISE и RETREAT-FRAIL, представляют особый интерес для клинической практики, так как будет

оценена не только сама возможность снижения дозы или отмены АГТ у пожилых пациентов, но также протестированы эффективность и безопасность разработанных авторами исследования схем депрескрайбинга АГП.

Заключение

Внедрение алгоритма депрескрайбинга АГП крайне важно для пациентов старших возрастных групп, особенно, при наличии ССА, потому что у данного контингента больных АГТ может быть небезопасной и приводить к развитию нежелательных побочных реакций, таких как чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, повышенный риск падений, снижение качества жизни. Кроме того, наличие ССА требует индивидуального подхода к назначению АГТ с учетом меняющегося в процессе лечения социального, функционального, когнитивного и психического статуса пациента. В ряде исследований показаны преимущества контролируемого процесса снижения дозы, отмены или замены АГП: депрескрайбинг является инструментом для достижения оптимальных значений АД у пациентов старших возрастных групп, позволяет избежать потенциального вреда для их здоровья, улучшает качество жизни и снижает экономические затраты на лечение. Для большего понимания преимуществ и ограничений депрескрайбинга АГП у гериатрических пациентов с ССА необходимы результаты проводимых в настоящее время исследований OPTiMISE и RETREAT-FRAIL, а также новых крупных специально спланированных РКИ, посвященных изучению этого вопроса.

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. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:3743. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненкова В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. 2017;16(6):5-56]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Violan C., Foguet-Boreu Q., Roso-Llorach A., et al. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:530. DOI:10.1186/1471-2458-14-530.
4. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369.
5. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
6. McKee M., Britton A., Black N., et al. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 1999;319:312-5. DOI:10.1136/bmj.319.7205.312.
7. van Deudekom F.J., Postmus I., van der Ham D.J., et al. External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174053. DOI:10.1371/journal.pone.0174053.
8. Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Wright J.M., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366-72. DOI:10.1097/HJH.0b013e328339f9c5.
9. Benetos A., Labat C., Rossignol P., et al. Treatment with Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):989-95. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8012.
10. Chienava M.S., Ostroymova O.D., Sychev D.A. Drug-induced orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(5):57-63 (In Russ.) [Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. Клиническая Фармакология и Терапия. 2018;27(5):57-63]. DOI:10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.
11. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S., et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174:588-95. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.14764.
12. Fried T.R., Tinetti M.E., Towle V., et al. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*. 2011;171:923-8. DOI:10.1001/archinternmed.2011.32.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.

14. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Fried L.P., Ferrucci L., Darer, J., et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(3):255-63. DOI:10.1093/gerona/59.3.m255.
16. Fisher A. L. Just what defines frailty? J Am Geriatr Soc. 2005;53(12):2229-30. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.00510.x.
17. Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M., et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in veryold, frail subjects. Hypertension. 2016;67:820-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
18. Thompson W., Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? Can J Hosp Pharm. 2013;66(3):201-2. DOI:10.4212/cjhp.v66i3.1261.
19. Farrell B., Pottie K., Thompson W., et al. Deprescribing proton pump inhibitors. Can Fam Physician. 2017;63(5):354-64.
20. Moonen J.E.F., Foster-Dingley J.C., de Ruijter W., et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly people on cognitive functioning (DANTE): a randomized controlled trial. JAMA Intern Med. 2015;175:1622-30. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.4103.
21. Moonen J.E., Foster-Dingley J.C., de Ruijter W., et al. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden. Age Ageing. 2016;45(2):249-55. DOI:10.1093/ageing/afv199.
22. Gulla C., Flo E., Kjome R.L., Husebo B.S. Deprescribing antihypertensive treatment in nursing home patients and the effect on blood pressure. J Geriatr Cardiol. 2018;15(4):275-83. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.011.
23. van der Wardt V., Harrison J.K., Welsh T., et al. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. J Hypertens. 2017;35(9):1742-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000001405.
24. Rodríguez-Pérez A., Alfaro-Lara E.R., Albiñana-Pérez S., et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(11):2200-7. DOI:10.1111/ggi.13062.
25. Sheppard J.P., Burt J., Lown M., et al. Optimising Treatment for Mild Systolic hypertension in the Elderly (OPTIMISE): protocol for a randomised controlled noninferiority trial. BMJ Open. 2018;8(9):e022930. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022930.
26. Benetos A. How to obtain more evidence for the management of hypertension in frail patients over 80 years old? European Geriatric Medicine. 2018;9(2):137-40. DOI:10.1007/s41999-018-0035-5.
27. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Y.V., et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):8-21 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):8-21]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
28. Clinical recommendations. Frailty. Russian Association of Gerontologists and Geriatrics (2018). [cited by Aug 08, 2019]. Available from: http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recommend.pdf. (In Russ.) [Клинические рекомендации Старческая астения. Российская ассоциация геронтологов и гериатров (2018). [цитировано 08.08.2019]. Доступно на: http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recommend.pdf].
29. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213-8. DOI:10.1093/ageing/afu145.
30. Mallery L.H., Allen M., Fleming I., et al. Promoting higher blood pressure targets for frail older adults: a consensus guideline from Canada. Cleve Clin J Med. 2014;81(7):427-37. DOI:10.3949/ccjm.81a.13110.
31. Fernandez P.G., Kim B.K., Galway A.B., Sharma J.N. Separation of essential hypertensive patients based on blood pressure responses after the withdrawal of antihypertensive agents by step-wise discriminant analysis. Curr Med Res Opin. 1983;8:509-17. DOI:10.1185/03007998309109790.
32. Nelson M.R., Reid C.M., Krum H., et al. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. BMJ. 2002;325(7368):815. DOI:10.1136/bmj.325.7368.815.
33. Fotherby M.D., Potter J.F. Possibilities for antihypertensive drug therapy withdrawal in the elderly. J Hum Hypertens. 1994;8:857-63.

About the Author:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Marina S. Cherniaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Preventive Medicine, Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

Dmitriy A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy; Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет

Черняева Марина Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней и профилактической медицины, Центральная государственная медицинская академия, Управление делами Президента Российской Федерации

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор РМАНПО

Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Антон Владимирович Родионов*

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

Артериальное давление (АД) – весьма изменчивый физиологический показатель, в течение суток у большинства людей АД колеблется в пределах 40-50 мм рт. ст. На измеренные показатели влияет множество внешних факторов, начиная от позиции пациента в момент измерения, заканчивая плохой приверженностью терапии и злоупотреблением короткодействующими антигипертензивными препаратами. В клинической практике используют оценку среднесуточной, внутривизитной, а также долгосрочной («от визита к визиту») вариабельности АД. В последние двадцать лет выполнен целый ряд крупных исследований, демонстрирующих, что повышение вариабельности АД – независимый прогностический фактор, увеличивающий риск сердечно-сосудистых осложнений. В крупнейшем мета-анализе 41 исследования показано, что повышение долгосрочной вариабельности ассоциировано с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности на 15% и 18%, соответственно. По данным проекта IDHOCO пороговое значение коэффициента вариации для вариабельности «от дня к дню» составляет $> 11.0/12.8$. Различные группы антигипертензивных препаратов оказывают неодинаковое влияние на вариабельность АД. Согласованные данные исследований ASCOT-BPLA, X-CELLENT и ACCOMPLISH свидетельствуют, что среди основных групп антигипертензивных препаратов наибольшим потенциалом в снижении вариабельности обладают антагонисты кальция, главным образом, амлодипин. В post-hoc анализе исследований CAMELOT и PREVENT показано, что снижение вариабельности АД оказывает благоприятное влияние на частоту серьезных сердечно-сосудистых осложнений (MACE).

Таким образом, вариабельность АД – важный показатель, отражающий прогноз у пациентов с артериальной гипертензией, и его снижение можно рассматривать как одну из самостоятельных целей терапии. Для пациентов с высокой вариабельностью АД в качестве препаратов первого ряда можно рассматривать антагонисты кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, фармакотерапия, антагонисты кальция.

Для цитирования: Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):94-98. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-02

High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor

Anton V. Rodionov*

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

Blood pressure (BP) is a highly variable physiological indicator. Most people have BP changes within 40-50 mmHg during the day. Various external factors (from the patient's position during BP measurement to poor adherence to therapy and abuse of short-acting antihypertensive drugs) affect the assessed indicators. Evaluation of the average daily, intra-visit, as well as long-term ("from visit to visit") BP variability is used in clinical practice. In the past twenty years a number of major studies demonstrated that increased BP variability is an independent prognostic factor that increases the risk of cardiovascular complications. The largest meta-analysis of 41 studies showed that an increase in long-term BP variability was associated with 15% and 18% increase in total and cardiovascular mortality, respectively. According to the IDHOCO project, the threshold coefficient of variation for day-to-day variability is $> 11.0/12.8$. Different groups of antihypertensive drugs have an uneven effect on BP variability. Consistent data from ASCOT-BPLA, X-CELLENT and ACCOMPLISH studies indicate that among the main groups of antihypertensive drugs, calcium antagonists, mainly amlodipine, have the greatest potential for the variability reduction. A decrease in BP variability, as shown in a post-hoc analysis of CAMELOT and PREVENT studies, has a positive effect on the incidence of major adverse cardiac events (MACE).

Thus, the BP variability is an important indicator that reflects the prognosis in hypertensive patients. BP variability reduction can be considered as one of the independent goals of therapy. Calcium antagonists can be considered as first-line drugs for patients with high BP variability.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, pharmacotherapy, calcium channel blockers.

For citation: Rodionov A.V. High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):94-98. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): rodionov@1msmu.ru

Введение

Артериальное давление (АД) – весьма изменчивый физиологический показатель. На протяжении суток у большинства людей колебания АД (вариационный размах) могут достигать 40-60 мм рт.ст. На максимуме

физической активности или при эмоциональном стрессе показатели АД могут превышать средние значения на 80-100 мм рт.ст., этот феномен можно без труда увидеть при проведении нагрузочных проб. Колебание АД в течение определенного времени, выраженное в соответствующих терминах описательной статистики (стандартное отклонение, коэффициент вариации), носит название вариабельности АД.

Received/Поступила: 30.12.2019

Accepted/Принята в печать: 21.01.2020

Внешние факторы, влияющие на вариабельность АД

Множество факторов влияет на измеренный показатель АД в конкретный момент времени и его динамику в течение определенного периода. Первый фактор – вполне очевидный и практически значимый, хотя его не принято обсуждать за пределами специализированных сессий. Он связан с тем, что стандартом измерения офисного АД до сих пор считают аускультативный метод, предложенный 115 лет назад и основанный на субъективном восприятии тонов врачом. Хорошо известны и цитируемы данные Фрамингемского исследования, свидетельствующие о том, что снижение диастолического АД (ДАД) на 2 мм рт.ст. уменьшает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 17% и инсульта на 10% [1]. В то же время на практике любое измерение АД врачом выполняется с точностью не выше 5 мм рт.ст. Осцилломерический метод измерения, используемый в аппаратах самоконтроля АД, в принципе имеет большие погрешности по сравнению с аускультативным методом.

Точность измерения АД во многом зависит от выполнения стандартных условий, перечисленных в ключевых руководствах. Многочисленные исследования, однако, свидетельствуют, что далеко не все студенты и врачи скрупулезно выполняют все правила измерения АД [2].

В табл. 1 представлены факторы, влияющие на точность измерения АД [3]. Очевидно, что на практике указанные погрешности встречаются достаточно часто.

Другим аспектом, определяющим высокую вариабельность АД, является плохая приверженность лечению. По оценкам разных исследователей частота «частичной неприверженности», то есть нерегулярного приема препаратов в различных когортах составляет 23-66%, «полной неприверженности» – 5-35% [4]. Нерегулярный прием базовых лекарств, попытка корректировать отдельные высокие показатели АД препаратами короткого действия, что может сопровождаться эпизодами гипотонии, представляет собой субстрат для повышения вариабельности АД.

Влияние повышенной вариабельности АД на прогноз

Однако даже если пренебречь внешними факторами, влияющими на разброс показателей АД, то проблема вариабельности АД все равно остается актуальной, поскольку этот показатель имеет важное прогностическое значение, его можно легко оценить и до некоторой степени скорректировать. Проще всего проанализировать среднесуточную вариабельность АД, которую рассчитывают по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) как стандартное отклонение (SD) всех измерений.

Table 1. Factors affecting the accuracy of office blood pressure measurement

Таблица 1. Факторы, влияющие на точность офисного измерения АД

Ситуация	Систолическое АД
Манжета слишком маленькая	10-40 мм рт.ст. ↑
Манжета наложена поверх одежды	10-40 мм рт.ст. ↑ или ↓
Спина/ноги пациента не имеют опоры	5-15 мм рт.ст. ↑
Пациент скрещивает ноги	5-8 мм рт.ст. ↑
Отсутствие 3-5-минутного покоя до измерения АД	10-20 мм рт.ст. ↑
Пациент разговаривает	10-15 мм рт.ст. ↑
Боль	10-30 мм рт.ст. ↑

АД – артериальное давление, ↑ – повышение уровня АД, ↓ – снижение уровня АД

В клинических исследованиях оценивают также «внутривизитную» вариабельность, представляющую собой неоднородность показателей АД на протяжении нескольких десятков мин (в течение визита к врачу), а также «межвизитную» (долгосрочную) вариабельность, которая отражает неоднородность показателей АД на разных визитах в течение одного года или нескольких лет при неизменяемой терапии [5].

Первые работы, касающиеся изучения вариабельности АД относятся к началу 1990-х гг., когда итальянские ученые (A. Frattola с соавт.) при помощи инвазивного 24-х часового мониторирования АД показали взаимосвязь между высокой вариабельностью АД и выраженностью поражения органов-мишеней [6].

В 2008 г. японские авторы в исследовании Ohasama, в которое было включено 2455 пациентов, показали, что у больных с АГ повышенная вариабельность АД при измерении в течение нескольких последовательных дней увеличивает риск развития фатального инсульта на 41%, сердечно-сосудистой смертности – на 27%, кардиальной смертности – на 13% [7].

В объединенном анализе 2010 г. одного из крупнейших исследований по первичной профилактике ASCOT и исследования UK-TIA анализировали прогностическую значимость «межвизитной» вариабельности САД в отношении риска инсульта. Показано, что высокая «межвизитная» вариабельность систолического АД (САД) представляет собой значимый предиктор инсульта, независимый от среднего значения САД [8].

Прогностическое значение вариабельности САД и ДАД, измеренных в домашних условиях, в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений подтверждено и в исследовании Finn-Home (n=1866) [9].

В 2016 г. в Британском медицинском журнале опубликован крупнейший систематический обзор и

мета-анализ 41 исследования, посвященного прогностической роли вариабельности АД. Показано, что повышение долгосрочной вариабельности САД связано с повышением общей смертности на 15% (отношение рисков [ОР] 1,15; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,09-1,22), сердечно-сосудистой смертности на 18% (ОР 1,18; 95%ДИ 1,07-1,30), ишемической болезни сердца на 10% (ОР 1,10; 95%ДИ 1,04-1,16) и инсульта – на 15% (ОР 1,15; 95%ДИ 1,04-1,27). Повышение среднесрочной и краткосрочной (дневной) вариабельности САД также связано с повышением общей смертности на 15% (ОР 1,15; 95%ДИ 1,06-1,26) и 10% (ОР 1,10; 95%ДИ 1,04-1,16), соответственно [10].

В рамках проекта IDHOCO на основании анализа наблюдений за 6238 пациентами из Японии, Греции и Финляндии исследователи рассчитали пороговое значение коэффициента вариации для вариабельности «от дня ко дню» домашних измерений АД. По мнению авторов, если коэффициент вариации $> 11,0/12,8$, можно говорить о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений [11].

Анализ данных исследования VALUE по вариабельности АД продемонстрировал, что у пациентов в пятом квинтиле стандартного отклонения сердечно-сосудистый риск существенно повышен (ОР 2,1; 95%ДИ 1,7-2,4; $p < 0,0001$), а повышение стандартного отклонения САД на 5 мм рт.ст. на 10% увеличивает риск смерти (ОР 1,10; 95%ДИ 1,04-1,17; $p = 0,002$).

Эта взаимосвязь была более выражена у более молодых людей и у пациентов с более низким САД и не зависела от фоновой степени риска, за исключением пациентов с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания [12].

Наконец, совсем недавно, в 2019 г. D. Clark с соавт. выполнили post-hoc анализ 7-ми рандомизированных клинических исследований, в которые суммарно включено 3912 пациентов, в качестве показателя для оценки вариабельности использовали оценку «межвизитной» вариабельности АД. Результаты анализа свидетельствуют, что более высокая вариабельность АД статистически значимо увеличивает риск прогрессирования коронарного атеросклероза и развития его осложнений. Авторы делают выводы о том, что, помимо контроля АД, необходимо также обращать внимание и на снижение его вариабельности [13].

Влияние лекарственных препаратов на вариабельность АД

Убедительные данные о влиянии вариабельности АД на сердечно-сосудистые риски позволяют считать, что целью лечения пациентов с АГ должно быть не только снижение АД как таковое, но и снижение вариабельности АД, поэтому в ряде исследований про-

анализировано влияние различных препаратов на этот показатель.

В исследовании ASCOT-BPLA стандартное отклонение САД в группе амлодипина было ниже, чем в группе атенолола ($p < 0,0001$), главным образом, за счет более низкого показателя межвизитной вариабельности. Краткосрочная (внутривизитная) и среднесуточная (по данным СМАД) вариабельность в группе амлодипина также была ниже, чем в группе атенолола ($p < 0,0001$). Анализ изменений в динамике продемонстрировал дальнейшее снижение вариабельности в группе амлодипина и ее повышение в группе атенолола. Более низкий риск инсульта в группе амлодипина (ОР 0,78; 95%ДИ 0,67-0,90) частично нивелировался при коррекции по среднему САД в периоде наблюдения (ОР 0,84; 95%ДИ 0,72-0,98) и полностью нивелировался при коррекции по стандартному отклонению офисного САД (ОР 0,99; 95%ДИ 0,85-1,16). Аналогичные данные получены для коронарных осложнений. В суб-исследовании ABPM снижение среднесуточного САД в группе амлодипина частично определяло снижение частоты сосудистых осложнений, но снижение «межвизитной» вариабельности офисного САД имело гораздо большее влияние на прогноз [14].

В исследовании X-CELLENT сравнивали влияние на вариабельность АД индапамида замедленного высвобождения, амлодипина и кандесартана. При одинаковом снижении АД в трех группах вариабельность АД снижалась лишь на фоне применения индапамида и амлодипина. При этом снижение вариабельности АД при лечении амлодипином было достоверно связано со снижением среднего уровня АД и вариабельности сердечного ритма, в то время как эффект индапамида был связан лишь со снижением вариабельности сердечного ритма в ночные часы [15].

В 2010 г. A. Webb с соавт. выполнили мета-анализ 389 исследований, направленный на изучение влияния различных антигипертензивных препаратов (антагонистов кальция, тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторов) на вариабельность АД. Включенные в анализ исследования были достаточно гетерогенными по своим результатам, однако итоговый результат совпадал с ранее полученными данными – антагонисты кальция в большей степени снижали вариабельность АД, на втором месте были диуретики, в меньшей степени на вариабельность влияли бета-адреноблокаторы. Ограничением этого мета-анализа следует считать использование суррогатного показателя «межиндивидуальной» вариабельности АД (в целом по группе) для оценки внутрииндивидуальной вариабельности, выраженного как «отношение вариаций» (ОВ) [16].

В другой модификации мета-анализа A. Webb и P. Rothwell (2011 г.) оценивали эффект добавления «нового» антигипертензивного препарата к ранее назначенным любым другим антигипертензивным препаратам. При добавлении антагониста кальция к другим антигипертензивным препаратам отмечено статистически значимое снижение вариабельности САД (ОВ 0,75; 95%ДИ 0,64-0,87; $p=0,0002$; 12 исследований; 1565 пациентов). Другие классы антигипертензивных препаратов (тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторы) при добавлении к ранее назначенным антагонистам кальция статистически значимого влияния на вариабельность САД не оказывали (ОВ 1,06; 95%ДИ 0,83-1,34; $p=0,65$; 12 исследований; 1460 пациентов), несмотря на дополнительное снижение САД на 5,8 мм рт.ст. Повышение дозы антагонистов кальция приводило к дальнейшему снижению вариабельности САД, тогда как повышение дозы бета-адреноблокаторов, напротив, увеличивало этот показатель [17]. Следует подчеркнуть, что влияние различных классов АГ препаратов в отношении вариабельности АД отличается от их антигипертензивного эффекта. Диуретики и бета-адреноблокаторы оказывают одинаковый гипотензивный эффект в отношении САД (-9,23 мм рт.ст., 95%ДИ от -12,1 до -6,3 мм рт.ст. для диуретиков; -9,81 мм рт.ст., 95%ДИ от -12,6 до -7,0 мм рт.ст. для бета-адреноблокаторов), однако диуретики при этом статистически значимо снижают вариабельность САД, а бета-адреноблокаторы на нее не влияют [17].

Представляет интерес post-hoc анализ исследований CAMELOT и PREVENT, в котором проанализировано влияние препаратов не только на вариабельность АД (стандартное отклонение САД в течение 12 нед), но и на частоту серьезных сердечно-сосудистых осложнений (MACE). Пациентов ($n=1677$ CAMELOT; $n=776$ PREVENT) стратифицировали в зависимости от квартиля вариабельности АД. В обоих исследованиях вариабельность АД была достоверно ниже в группе амлодипина по сравнению с другим препаратом. В исследовании CAMELOT отмечена статистически значимая взаимосвязь между квартилями вариабельности АД и частотой MACE в группе, получавшей амлодипин. Повышение частоты MACE связано с высокой вариабельностью АД ($\geq Q3$) по сравнению с $< Q1$ после коррекции по характеристике пациентов и факторам риска.

В обоих исследованиях именно вариабельность АД, а не среднее САД была ассоциирована с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ИБС и хорошо контролируемой АГ [18].

С учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов, предлагающих большинству пациентов

в дебюте лечения назначать комбинированную терапию [19], интересны данные о вариабельности АД из исследования ACCOMPLISH. Как известно, в этой работе сравнивали комбинированную терапию комбинациями бенazeприл+амлодипин и бенazeприл+гидрохлоротиазид у пациентов высокого риска. При одинаковом снижении АД в группе пациентов, получавших сочетание ингибитора АПФ и амлодипина, преимущество по эффективности в отношении комбинированной первичной конечной точки составило 20%. При анализе межвизитной вариабельности АД обращает внимание ее снижение в группе бенazeприл+амлодипин и повышение в группе бенazeприл+гидрохлоротиазид [20].

Результаты изучения вариабельности АД на протяжении последних 20 лет позволяют считать, что этот показатель можно рассматривать как самостоятельную цель лечения АГ, так как в отдельных исследованиях показано, что прогностическое значение вариабельности АД даже выше, чем абсолютное снижение АД. В клинической практике вариабельность АД довольно несложно оценить – формализованные количественные показатели входят в стандартный протокол СМАД, для качественной оценки хорошо подходят дневники самоконтроля.

С практической точки зрения надо понимать, что высокая вариабельность АД – это не только показатель, отражающий регуляцию сосудистого тонуса, активность автономной нервной системы и влияние различных препаратов. Существует и целый ряд внешних факторов, влияющих на большой разброс показателей АД, прежде всего – характерологические и поведенческие особенности пациентов. Нередко хорошая осведомленность об осложнениях АГ, потребность в частом измерении АД в сочетании с высокой тревожностью и эмоциональной лабильностью приводит к быстрому повышению АД. Если в этой ситуации для ситуационного снижения АД применять короткодействующие препараты «по потребности», очевидно, что это приведет к дальнейшему повышению вариабельности АД, а, следовательно, повышению риска сердечно-сосудистых катастроф. Нежелательность такого подхода к лечению «неосложненных гипертонических кризов» нашло отражение в согласительном документе Европейского общества кардиологов 2018 г. по лечению неотложных состояний в артериальной гипертензии [21].

Заключение

Таким образом, вариабельность АД – важный показатель, отражающий прогноз у пациентов с АГ, и его снижение можно рассматривать как одну из самостоятельных целей терапии. При выявлении повышенной вариабельности АД необходимо убедиться в соблю-

дении правил измерения АД, хорошей приверженности базовой терапии, отсутствию необоснованной полипрагмазии. В схему антигипертензивной терапии целесообразно включить препараты из группы антагонистов кальция, в частности, амлодипин (оригинальный препарат Норваск®), который имеет максимальную доказательную базу у этой категории пациентов.

References / Литература

1. Cook N.R., Cohen J., Hebert P.R., et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995;155:701-9.
2. Rakotz M.K., Townsend R.R., Yang J., et al. Medical students and measuring blood pressure: results from the American Medical Association Blood Pressure Check Challenge. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19:614-9. DOI:10.1111/jch.13018.
3. O'Brien E., Asmar R., Beilin L., et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21(5):821-48. DOI:10.1097/00004872-200305000-00001.
4. Berra E., Azizi M., Capron A., et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2016;68(2):297-306. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464.
5. Parati G., Liu X., Ochoa J.E., Bilo G. Prognostic relevance of blood pressure variability: role of long-term and very long-term blood pressure changes. *Hypertension.* 2013;62(4):682-4. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01801.
6. Fratolla A., Parati G., Guspide C., et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens.* 1993;11:1133-7. DOI:10.1097/00004872-199310000-00019.
7. Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis. The Ohasama Study. *Hypertension.* 2008;52(6):1045-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620.
8. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;13;375(9718):895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
9. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension.* 2012;59(2):212-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657.
10. Stevens S.L., Wood S., Koshiaris C., et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4098. DOI:10.1136/bmj.i4098.
11. Juhanova E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K., et al. International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension.* 2017;69(4):599-607. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603.

About the Author:

Anton V. Rodionov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Конфликт интересов. В статье выражено мнение автора, которое может отличаться от позиции компании Пфайзер

Disclosures. The article presents the author's opinion, which may differ from the viewpoint of Pfizer

12. Mehlum M.H., Liestøl K., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J.* 2018;39(24):2243-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehx760.
13. Clark D. 3rd, Nicholls S.J., St John J., et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):437-43. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0751.
14. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469-80. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
15. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension.* 2011;58(2):155-60. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
16. Webb A.J.S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
17. Webb A.J., Rothwell P.M. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke.* 2011;42(10):2860-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.611566.
18. Park S., Yan P., Cerezo C., Jeffers B.W. Effect of visit-to-visit blood pressure variability on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and well-controlled blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(10):799-810. DOI:10.1016/j.jash.2016.08.004.
19. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
20. Kollias A., Stergiou G.S., Kyriakoulis K.G., et al. Treating Visit-to-Visit Blood Pressure Variability to Improve Prognosis. *Hypertension.* 2017;70(5):862-6. DOI:10.1161/hypertensionaha.117.10087.
21. van den Born B.H., Lip G.Y.H., Brguljan-Hitij J., et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(1):37-46. DOI:10.1093/ehjcvp/pyy032.

Сведения об авторе:

Родионов Антон Владимирович – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский университет

Клиническое значение блокады тромбина с помощью малых (2,5мг) доз ривароксабана у больных ишемической болезнью сердца

Александр Борисович Сумароков¹, Людмила Ивановна Бурячковская^{1*},
Юлия Владимировна Доценко¹, Михаил Сергеевич Курочкин²,
Никита Валериевич Ломакин²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

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

Артериальный тромбоз является результатом сложного взаимодействия между клетками крови, растворенными в плазме факторами свертывания и сосудистой стенкой. Антиагрегантные средства не всегда обеспечивают необходимый антитромботический эффект достаточной силы, возможно, из-за того, что их влияние распространяется не на все три фактора, участвующих в этом процессе. Малые дозы прямых ингибиторов Ха фактора способны потенцировать антитромботический эффект антиагрегантной терапии. Наиболее перспективным для клинического применения оказалась комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день и антиагрегантной терапии, поскольку исследования с дабигатраном и апиксабаном II и III фазы были признаны неудачными из-за недопустимо высокой частоты кровотечений. Исследования комбинации ривароксабана в дозе 2,5 мг и стандартной антиагрегантной терапии, проведенные в предыдущие годы среди больных острым инфарктом миокарда, показали снижение частоты осложнений атеротромбоза, связанных с их ишемической природой, в то же время отмечалось некоторое нарастание осложнений геморрагической природы. У больных стабильной ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью мозга добавление к терапии аспирином ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день статистически значимо снижало частоту первичной комбинированной конечной точки инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти при этой патологии. Рассмотрены патофизиологические предпосылки для применения малых доз ривароксабана при добавлении их к антитромботической терапии и обсуждается значение результатов недавних исследований у больных с острым коронарным синдромом, стабильной ишемической болезнью сердца и в профилактике ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, тромбин, тромбоциты, новые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Доценко Ю.В., Курочкин М.С., Ломакин Н.В. Клиническое значение блокады тромбина у больных ишемической болезнью сердца с помощью малых (2,5мг) доз ривароксабана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):99-107. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-03

Clinical Significance of Thrombin Blockade with Low Doses (2.5 mg) of Rivaroxaban in Ischemic Heart Disease Patients

Alexander B. Sumarokov¹, Liudmila I. Buryachkovskaya^{1*}, Yulia V. Docenko¹, Michail S. Kurochkin², Nikita V. Lomakin²

¹ National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

² Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation
Marshala Timoshenko ul. 15, Moscow, 121359 Russia

Arterial thrombosis is a result of complex interaction between blood cells, soluble coagulation factors in plasma and vessel wall. Antiplatelet drugs do not always provide the necessary antithrombotic effect of sufficient strength, because their influence does not extend to all three factors involved in this process. Low doses of direct oral inhibitors of thrombin are able to potentiate antithrombotic effect of antiplatelet therapy.

The combination of rivaroxaban in a dose of 2.5 mg and standard double antiplatelet therapy turned out to be the most promising for clinical use, since studies with dabigatran and apixaban at the II and III stages of the trials were found to be unsuccessful due to the unacceptably high frequency of bleeding. Studies of the combination of rivaroxaban at a dose of 2.5 mg and standard antiplatelet therapy conducted in previous years among patients with acute myocardial infarction showed a decrease in the frequency of complications of atherothrombosis associated with their ischemic nature, while at the same time there was a slight increase in hemorrhagic complications. In the COMPASS study the combination of rivaroxaban (2.5 mg) plus aspirin reduced the risk of the primary endpoint (myocardial infarction, ischemic stroke, cardiovascular death) more significantly than aspirin alone in patients with stable ischemic heart disease and ischemic brain disease. The pathophysiological rationales for the use of low doses of rivaroxaban when added to dual antiplatelet therapy are considered, and the significance of recent studies in patients with acute coronary syndrome, stable ischemic heart disease and in the prevention of ischemic stroke is discussed.

Keywords: ischemic heart disease, acute coronary syndromes, antithrombotic therapy, thrombin, platelets, new oral anticoagulants.

For citation: Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Docenko Y.V., Kurochkin M.S., Lomakin N.V. Clinical Significance of Thrombin Blockade with Low Doses (2.5 mg) of Rivaroxaban in Ischemic Heart Disease Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):99-107. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-03

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

Received/Поступила: 30.06.2019

Accepted/Принята в печать: 15.08.2019

Патофизиологические предпосылки

Индукцированный разрывом бляшки атеротромбоз играет ведущую роль в патогенезе коронарной болезни сердца. При физиологических условиях регуляция гемостаза поддерживает жидкое состояние крови внутри сосуда, а при повреждении сосуда организует спасительное тромбообразование на поврежденной поверхности. В условиях патологии нередко возникают нарушения в системе гемостаза, что может приводить к образованию окклюзирующего тромба, вызванной им ишемии органов и тканей и возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Инициация и развитие острого артериального тромбоза обеспечивается сложным процессом активации тромбоцитов и ряда факторов плазменного гемостаза. При повреждении стенки сосуда из субэндотелиальных структур высвобождаются такие вещества, как тканевой тромбопластин, вызывающий образование тромбина, коллаген, фактор фон Виллебранда. Они быстро вступают в контакт со структурами мембраны тромбоцитов, вызывают активацию клеток через каскад реакций. Тромбопластин (тканевой фактор) в коронарных бляшках больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) содержится в более высокой концентрации, чем в бляшках больных стабильной коронарной болезнью, что указывает на более высокий прокоагулянтный потенциал при прогрессирующем поражении по сравнению с ранними атеросклеротическими изменениями [1]. Фактор фон Виллебранда, освобождаясь из эндотелия, немедленно взаимодействует с гликопротеином (ГП) Ib, а коллаген с ГП VI рецепторами мембраны тромбоцита, вызывая активацию клетки, высвобождение аденозиндифосфата (АДФ), содержащегося во внутриклеточных гранулах, и синтез тромбосана, которые включают каскад активации рецепторов ГП IIb/IIIa. Фибриноген связывает между собой активированные тромбоциты, а также после серии превращений полимеризуется в фибрин, и вместе с ними формирует тромб. Тромбоциты при активации изменяют свою привычную форму, становятся сферическими, образуют многочисленные псевдоподии, что увеличивает их поверхность и возможность взаимодействия с другими клетками крови. В результате вступает в действие механизм агрегации тромбоцитов, образуются клеточные агрегаты, происходит присоединение к ним других клеток крови, что формирует основную массу красного артериального тромба. Тканевой фактор, вышедший из поврежденной атеросклерозом стенки сосуда, стимулирует генерацию тромбина, поддерживая дальнейшее развитие процесса [2].

На мембране тромбоцита локализовано большое количество различных рецепторов, способных вызывать

активацию клетки и ее способность к адгезии и агрегации. Избыточной активации этих рецепторов, встречающейся при сосудистой патологии, призваны воспрепятствовать антиагрегантные средства. Широкое применение в практике антиагрегантной терапии нашли препараты, действующие на выработку тромбосана А₂ (ацетилсалициловая кислота – АСК) и P2Y₁₂ рецепторы (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) [3]. Имеющиеся результаты применения антитромбоцитарной терапии не в полной мере удовлетворяют клиницистов, существует определенный потенциал и необходимость для ее дальнейшего совершенствования – этого требует сохраняющийся повышенный риск у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Разрабатываются возможности фармакологического воздействия на другие пути активации тромбоцита, такие как рецепторы к коллагену (ГП VI), тромбину (рецепторы, активируемые протеазами: PAR-1 и PAR-4), фактору Виллебранда (ГП Ib), серотонину (5-HT), а также взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами через P-селектин и CD40 [4]. Перспективной в этом направлении рассматривается разработка ингибиторов PAR, активируемых тромбином, и использование уже существующих прямых ингибиторов этой сериновой протеазы.

Больные, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) в результате атеротромбоза, остаются в зоне высокого риска повторных неблагоприятных событий. Этот риск может быть связан с сохраняющейся повышенной генерацией тромбина [5]. Именно это послужило основанием для применения антикоагулянтов наряду с антитромбоцитарными препаратами с целью более эффективной вторичной профилактики после ОКС [6].

Тромбин и артериальный тромб

Тромбин является не только виновником преобразования фибриногена в фибрин, но и мощным активатором PAR-1 и PAR-4 тромбоцитов, которые служат одним из значимых путей активации этих клеток [7]. Первоначально ожидалось, что с помощью блокады этих рецепторов и снижения продукции тромбина – важнейшего участника процесса тромбообразования, удастся предотвратить избыточность тромбогенного ответа крови, но исследователи столкнулись с серьезными геморрагиями уже на стадии эксперимента [8]. Результаты первых клинических исследований были обобщены в работе J. Oldgren с соавт. [9]. Наиболее перспективным для клинических исследований оказался ривароксабан, поскольку исследования с дабигатраном и апиксабаном на II и III стадиях испытаний были признаны неудачными из-за недопустимо высокой частоты кровотечений [10, 11]. По этой же причине затормозилось внедрение терапии блокатором PAR-1 ворапаксаром, даже несмотря на то, что он был одоб-

рен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) и введен в рекомендации по лечению ОКС [12]. Основанием для его одобрения при лечении больных ОКС послужили результаты исследований TRA-2P-TIMI-50 и TRACER [13-15]. В исследовании TRA-2P-TIMI-50 у больных острым ИМ добавление к стандартной терапии ворапаксара снизило частоту случаев смерти от кардиальных причин и других ишемических событий, но ценой повышения числа кровотечений, прежде всего, геморрагического инсульта. В последовавшем затем исследовании TRACER, включавшем 12944 больных, недавно перенесших ИМ, препарат не смог показать своего влияния на снижение комбинированных конечных точек (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, повторная госпитализация в связи с ОКС, инсульт, необходимость срочной ангиопластики и реваскуляризации). При этом лечение ворапаксаром сопровождалось значительным увеличением риска кровотечений, включая интракраниальные и фатальные [14].

Потенциал ривароксабана в отношении блокады рецепторов к тромбину на тромбоцитах был обнаружен в экспериментах *in vitro* и *in vivo* у животных. Уже в малых концентрациях ривароксабан способен подавлять агрегацию тромбоцитов, а также потенцировать действие АСК, клопидогрела и тикагрелора [17].

В исследованиях ATLAS-ACS-TIMI-46, ATLAS-ACS-2-TIMI-51, GEMINI-ACS-1 был отмечен клинический эффект при назначении комбинации ривароксабана

по сравнению со стандартной антиагрегантной терапией у больных ИМ (табл. 1) [17-19]. В этих исследованиях проводилось изучение широкого диапазона дозировок ривароксабана, и было установлено, что при снижении дозы препарата частота кровотечений уменьшается до приемлемых цифр. При этом был выявлен превентивный аддитивный противотромботический эффект, который может распространяться и на постинфарктный период.

Возможные эффекты терапии не ограничиваются воздействием внутри системы гемостаза. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие, что ривароксабан способен замедлить пролиферацию неоинтимы в месте повреждения сосуда, что предполагает его использование для профилактики рестеноза после имплантации стента [20]. Факты, полученные в экспериментах и клинических исследованиях, свидетельствуют о перспективах такого подхода, поскольку комбинация антиагрегантной и антикоагулянтной терапии демонстрирует возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В данном обзоре мы рассматриваем разные аспекты применения малых доз (2,5 мг) ривароксабана 2 р/сут у больных ИБС.

Инфаркт миокарда

Поиск путей применения прямых оральных антикоагулянтов при ИМ, их оптимальных дозировок для соблюдения баланса ишемия/кровотечение позволил

Table 1. Large studies of the efficacy and safety of small doses of rivaroxaban, including in combination with double antiplatelet therapy

Таблица 1. Крупные исследования по оценке эффективности и безопасности малых доз ривароксабана, в том числе в комбинации с ДАТ

Исследование [ссылка]	Исходы заболевания	Длительность наблюдения (месяцы)	Примененные лекарственные средства	Доза ривароксабана
ATLAS-ACS-TIMI-46 [17]	ККТ, малые и большие кровотечения (TIMI)	6	Ривароксабан + ДАТ или АСК против ДАТ (клопидогрел + АСК) в дополнение к стандартной терапии в обеих группах	5 мг 1-2 р/сут или 20 мг 1-2 р/сут
ATLAS-ACS-2-TIMI-51 [18]	ККТ (ССС+инсульт+ИМ), тромбоз стента, кровотечения (TIMI)	13-31	Ривароксабан + ДАТ (клопидогрел + АСК) против ДАТ	2,5 мг или 5 мг 2 р/сут
GEMINI-ACS-1 [19]	ККТ, инсульт, кровотечения (TIMI – малые, ISTH – большие)	6-12	Ривароксабан + Клопидогрел/тикагрелор против АСК + клопидогрел/тикагрелор	2,5 мг 2 р/сут
COMPASS [26]	ККТ, кровотечения (модифицированные критерии ISTH)	23	Ривароксабан 2,5 мг + АСК или Ривароксабан 5 мг против АСК	2,5 мг или 5 мг 2 р/сут
COMMANDER-HF [34]	ККТ, ТГВ, ТЭЛА, кровотечения (ISTH)	~21,1	Ривароксабан против плацебо в дополнение к стандартной терапии в обеих группах	2,5 мг 2 р/сут
VOYAGER PAD [33]*	ИМ, инсульт, ишемия НК, ампутация, Реваскуляризация НК, ВТЭ	30	Ривароксабан + АСК против Плацебо + АСК	2,5 мг 2 р/сут

*исследование продолжается

АСК – ацетилсалициловая кислота, ВТЭ – венозная тромбоземболия, ИМ – инфаркт миокарда, ККТ – комбинированная конечная точка, НК – нижние конечности, СССР – сердечно-сосудистая смерть, ТС – тромбоз стента, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ISTH – критерии кровотечений международного общества по тромбозу и гемостазу, TIMI – критерии кровотечений, взятые из исследования "The Thrombolysis in Myocardial Infarction"

определить достаточно эффективный и безопасный инструмент консервативного лечения больных ИБС, переживших острый период проявлений коронарной недостаточности. В исследовании ATLAS-ACS-TIMI-46 проводилось изучение эффекта ривароксабана в дозе от 2,5 мг 2 р/сут до 20 мг 2 р/сут у больных ОКС [17], выявлено дозозависимое влияние на риск возникновения геморрагических осложнений, число которых возрастало с увеличением дозировки препарата, однако это исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки эффективности терапии, так как целью было изучение показателей безопасности разных доз и режимов ривароксабана. В исследовании ATLAS-ACS-2-TIMI-51 было отмечено снижение случаев повторных сосудистых катастроф ишемической природы и дозозависимый рост случаев кровотечений [18]. В проведенном позднее субанализе этого исследования было продемонстрировано, что применение 2,5 мг ривароксабана позволило снизить риск развития тромбоза стента и летальность в том числе у больных, прошедших имплантацию коронарного стента [21]. Выявленная тенденция к снижению показателей смертности, случаев нефатального ИМ и инсульта при отсутствии роста фатальных кровотечений у больных, принимавших 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут, послужила основанием для включения его в данной дозировке в современные рекомендации по длительному лечению больных после ОКС при низком риске кровотечений [22]. С анализом применения малых доз ривароксабана при ОКС можно ознакомиться в обзорах М.Я. Руды, С.В. Шалаева, В.Н. Хирманова [23-25].

Несколько особняком от результатов исследования ATLAS-ACS-2-TIMI-51 стоят данные международного исследования GEMINI-ACS-1 [19]. На старте в это многоцентровое рандомизированное исследование было включено 3037 больных, перенесших ИМ. В первые 10 дней заболевания после стабилизации состояния больных разбили на две группы. Больные первой группы продолжали получать АСК (n=1518), а во второй группе он был заменен на 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут. Больные обеих групп получали терапию ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов клопидогрелом (n=1333) или тикагрелором (n=1714). Медиана длительности проспективного наблюдения составила 291 день. В 11-13% наблюдений лечение было по разным причинам прервано досрочно, до финального визита дошло по 1488 больных в каждой группе. Частота конечных точек (смерть от кардиальных причин, ИМ, инсульт, тромбоз стента) не различалась между группами (5,3% в группе ривароксабана и 4,9% в группе АСК). Больные, получавшие тикагрелор и клопидогрел, не отличались по частоте наступления ишемической композитной конечной точки (p=0,1487). Ре-

зультаты исследования GEMINI-ACS-1 показали возможность замены у больных ОКС стандартной двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) на комбинацию ингибитора P2Y₁₂ рецепторов и низкой дозы ривароксабана с отказом от АСК (в РФ данная схема не зарегистрирована).

Представленные работы открыли путь для поиска возможности применения малых доз ривароксабана с целью профилактики сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Лечение стабильной ИБС включает применение антитромбоцитарных препаратов для снижения риска сердечно-сосудистых событий у больных. Проведенные исследования по использованию двойной антитромбоцитарной терапии носят неоднозначный характер. Добавление клопидогрела к АСК у больных ИБС несущественно снижает число серьезных сосудистых осложнений [26], в отличие от этого прием тикагрелора вместе с АСК в течение трех лет после ОКС снижает риск сердечно-сосудистых событий, но не смерти, и в то же время повышает число кровотечений [27]. Не вызывает сомнения, что существует необходимость борьбы с риском возникновения тромботических осложнений у больных стабильной ИБС, что предопределяет поиск новых терапевтических подходов. В этой связи важны результаты крупного исследования COMPASS, в котором проведена оценка добавления низких доз ривароксабана к АСК при лечении больных стабильной ИБС [28]. Созданный в исследовании COMPASS массив из 24824 больных ИБС, позволил получить данные по значительному спектру состояний, связанных с атеротромбозом – ИМ, стабильная ИБС, периферический атеросклероз, ишемическая болезнь мозга. Они были разделены на три группы, включавшие более 8 тыс человек каждая. В первой группе больные получали 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут в комбинации с 100 мг АСК 1 р/сут; во второй – больным назначали только 5 мг ривароксабана 2 р/сут, в третьей – монотерапию 100 мг АСК 1 р/сут. Комбинация АСК с 2,5 мг ривароксабаном в интервале наблюдения около 2 лет снижала число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта на 2,0% по сравнению с монотерапией АСК (4% против 6%, отношение рисков [ОР] 0,74; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-0,86; p<0,0001).

В то же время монотерапия ривароксабаном даже в дозе 5 мг 2 р/сут не отличалась по влиянию на конечные точки от монотерапии АСК (5% против 6%; p=0,09). Исключением были различия в отношении частоты ишемического инсульта, которая составила 1% при использовании комбинации препаратов или

5 мг ривароксабана по сравнению с 2% на монотерапии АСК ($p < 0,0001$). Различий по частоте геморрагического инсульта, который отмечен $< 1\%$ во всех группах, не выявлено. Большие кровотечения, чаще всего желудочно-кишечные, произошли у 3% больных, получавших комбинацию препаратов или один ривароксабан, а на монотерапии АСК у – 2% ($p < 0,0001$ при сравнении с комбинацией препаратов). Интракраниальные кровотечения на фоне монотерапии ривароксабаном отмечались чаще, чем на АСК (ОР 1,87; 95%ДИ 1,13-3,11; $p < 0,013$). Повышение риска кровотечений в группе комбинированной терапии отмечалось только в первый год, затем частота этих событий в группах не отличалась. В целом в данном исследовании среди больных ИБС с помощью комбинированной терапии ингибитором X фактора ривароксабаном и антиагрегантом АСК удалось снизить частоту крупных сердечно-сосудистых катастроф на 26%, а показателей смертности – на 23%. Важно отметить, что в данном исследовании вновь, как и в исследовании ATLAS-2-TIMI-51, было отмечено снижение смертности. Применение комбинации ривароксабана и АСК превосходило эффект монотерапии более высокой дозой ривароксабана. Это дает основание полагать, что интенсификация антикоагуляции является менее действенным механизмом, чем низкоинтенсивное единовременное ингибирование коагуляции и активности тромбоцитов. Сложность положения заключается в том, что осложнения чаще всего возникают на амбулаторном этапе, когда внимание пациента к своему состоянию может снизиться. Применение малых доз ривароксабана может быть полезно больным с проявлениями атеротромбоза при умеренно повышенном риске ишемических событий и находящимся в группе низкого геморрагического риска.

Мета-анализ, обобщивший результаты 5 исследований по применению малых доз ривароксабана у больных ИБС, показал снижение смертности от кардиальных причин (ОР 0,83; $p = 0,05$), ИМ (ОР 0,88; $p = 0,05$) и тромбоза стента. При этом отмечено достоверное снижение частоты инсульта (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53-0,94; $p = 0,02$), но увеличение случаев больших кровотечений (ОР 1,79; 95%ДИ 1,27-2,52; $p < 0,001$) [29].

Потенциал низких доз ривароксабана, недостаточный для лечения тромбоза глубоких вен или профилактики инсульта при фибрилляции предсердий, проявляется в способности влиять на прогноз стабильного больного ИБС без значительного повышения частоты геморрагических осложнений. Следует учесть, что вероятность событий ишемической природы обычно превышает риск геморрагий.

Периферический атеросклероз

Больные ИБС, имеющие признаки тяжелого периферического атеросклероза, составляют группу высокого риска. Клопидогрел до сих пор сохраняет свою важную роль в лечении таких больных.

Представляют интерес некоторые теоретические предпосылки к применению ингибиторов тромбина у больных периферическим атеросклерозом. При терапии таких больных АСК или клопидогрелом у части из них сохранялась повышенная агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию ПАР – рецепторов индуктором TRAP-6, что свидетельствовало о сохраняющемся риске тромботических событий у отдельного больного [30]. Это говорит о несомненном вкладе рецепторов к тромбину в процесс агрегации тромбоцитов у человека, который обычно не учитывается при проведении ДАТ и может содержать потенциал повышения эффективности антиагрегантной терапии.

Возможности малых доз ривароксабана при атеросклерозе периферических сосудов были также исследованы в рамках COMPASS, включавшем 7,5 тыс больных со стабильным течением атеросклероза сонных артерий или сосудов нижних конечностей, [31]. В исследование включали больных, перенесших аорто-бедренное шунтирование или шунтирование артерий конечностей, ампутации вследствие поражения артерий; лиц, имевших перемежающую хромоту из-за атеросклеротического стеноза сосуда более 50% или лодыжечно-плечевого индекса менее 0,90), перенесших реваскуляризацию сонных артерий или их стеноз 50% и более.

По данным исследования COMPASS применение комбинации низкой дозы ривароксабана и АСК позволило снизить частоту ампутаций конечностей из-за сосудистых причин (ОР 0,40; 95%ДИ 0,20-0,79; $p < 0,0069$) и крупных ампутаций (ОР 0,30; 95%ДИ 0,11-0,80; $p = 0,011$) [28]. Прогноз у больных с периферическим атеросклерозом при комбинированном лечении был лучше, поскольку показатели регистрации комбинированной конечной точки были достоверно ниже (ОР 0,69; 95%ДИ 0,56-0,85; $p < 0,0037$), чем у получавших монотерапию АСК. Следует отметить, что применение комбинированной терапии сопровождалась учащением больших кровотечений, чаще всего, желудочно-кишечных.

Влияние комбинированной терапии 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут и 100 мг АСК 2 р/сут в сравнении с монотерапией АСК (вместо ривароксабана больные получали плацебо) на течение периферического атеросклероза изучалось в исследовании VOYAGER PAD (Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in Endovascular or surgical Revascularization for Peripheral Artery Disease). В исследование включались больные, прошедшие хирургическое или эндоваскулярное лече-

ние. В ноябре 2019 года исследование было завершено, набрано примерно 6,5 тыс больных, результаты будут известны в марте 2020 г. [32].

Сердечная недостаточность

Как известно, частота тромбоэмболических осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышена, и профилактическое применение прямых оральных антикоагулянтов представляется оправданным. Возможность применения ривароксабана в малых дозах у больных с сердечной недостаточностью ишемического происхождения для улучшения прогноза изучалась в исследовании COMMANDER HF. Наблюдение на протяжении 21,1 мес за 2507 больными с хронической сердечной недостаточностью ($ФВ \leq 40\%$) показало, что назначение 2,5 мг ривароксабана дополнительно к стандартной терапии не влияет на композитную конечную точку (смерть больных от любых причин, ИМ, инсульта). Разница в частоте летальных случаев между основной и группой плацебо составила всего 0,2%. При этом на фоне ривароксабана отмечалось повышение риска кровотечения в 1,68 раза ($p=0,06$, использовались критерии ISTH) и увеличение числа больных со снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл, однако частота фатальных или требовавших госпитализации кровотечений не отличалась [33]. В целом результат данного исследования напоминает отсутствие изначально ожидаемого влияния препарата на исходы заболевания при применении статинов у больных сердечной недостаточностью в исследовании CORONA [34]. Применение статинов не сказалось на частоте исходов заболевания, и это, вероятно, можно связать с двумя причинами: 1) индексное коронарное событие, изначально приведшее к развитию сердечной недостаточности, состоялось достаточно давно по отношению к началу вмешательства; 2) возможно, что на данном этапе заболевания прогноз определяют другие, более значимые для данной ситуации факторы.

Ривароксабан 2,5 мг при фибрилляции предсердий

Применение ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) получило широкое признание после опубликования результатов исследования ROCKET AF, показавшего сопоставимые с варфарином результаты. В этом исследовании применялись дозы препарата 15 или 20 мг 1 р/сут. В настоящее время профилактическое применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у больных, имеющих неклапанную ФП, считается предпочтительнее варфарина [35]. Сложность вопроса значительно возрастает у больных, которым предстоит проведение эндоваскулярного лечения. При назначении риварокса-

бана больным ФП обычно рекомендуется учитывать результаты исследования ROCKET-AF, в котором дозировка ривароксабана 2,5 мг не рассматривалась. Сведения о ее применении у больных ИБС и ФП впервые появились в результатах исследовании PIONEER AF-PCI, где было показано, что применение комбинации ПОАК и клопидогрела при ФП после эндоваскулярного вмешательства с имплантацией стента имеет лучшие показатели безопасности, чем тройная терапия с применением ПОАК, АСК и клопидогрела. Клинически значимые кровотечения у больных, получавших 2,5 мг 2 р/сут ривароксабана, возникали реже. Поэтому исследование не смогло подтвердить гипотезу о целесообразности применения малых доз ривароксабана для профилактики инсульта у таких больных [36]. В настоящее время согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Сердечного Ритма (2018 г.) ривароксабан в дозе 2,5 мг не одобрен для лечения больных ИМ или стабильной ИБС, у которых наблюдается ФП [35]. Группой североамериканских экспертов сформулирована консенсусная позиция по ведению таких больных [37]:

1. Больным с показаниями к приему антагонистов витамина К (варфарин) после проведения эндоваскулярного лечения с имплантацией стента, что подразумевает прием ДАТ, в дальнейшем рекомендуется двойная терапия одним из ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов и непрямой антикоагулянт;

2. Режим тройной терапии следует избегать;

3. Антиагрегантная терапия должна строго учитывать соотношение геморрагических и тромботических рисков у больного, ориентируясь на соответствующие шкалы риска;

4. Больным, находящимся на непрямой антикоагулянте (варфарин) при стабильных и адекватных показателях МНО рекомендуется продолжать терапию, стремясь при этом к более низким значениям МНО в пределах терапевтического окна;

5. Большое значение имеет хорошее участие больного в проведении терапии;

6. Поскольку сочетание антагонистов витамина К вместе с тикагрелором/прасугрелем повышает риск геморрагий, предпочтение отдается клопидогрелу. Прием тикагрелора или прасугрела после ЧКВ можно назначить отдельным больным с высоким ишемическим, но низким геморрагическим риском;

7. Высокий геморрагический риск подразумевает сокращение сроков проведения ДАТ, а высокий ишемический риск допускает продолжение терапии более года.

Опыт применения другого прямого орального антикоагулянта – апиксабана был получен в исследовании AUGUSTUS [38,39]. В данной работе анализировали эффект стандартных доз апиксабана 5 мг 2 р/сут

или 2,5 мг 2 р/сут. Показано, что на его фоне наблюдалось снижение частоты случаев смерти и повторной госпитализации больных по сравнению с группой пациентов, принимавших варфарин. Исследование еще одного из ПОАК – эдоксабана при ФП продолжается в исследовании ENTRUST-AE-PCI [40].

Ривароксабан 2,5 мг после эндоваскулярного коронарного вмешательства

В рамках исследования ATLAS-ACS 2 TIMI 51 применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут снизило частоту тромбоза стента с 1,9% до 1,5% (ОР 0,61; $p=0,023$) при наблюдении за больными на протяжении 13-31 мес. Также было отмечено снижение смертности с 2,27% в группе плацебо до 1,35% (ОР 0,56; 95%ДИ 0,35-0,89; $p=0,014$). Больные с фибрилляцией предсердий в исследование не включались [41]. В последовавшем исследовании PIONEER AF-PCI показано снижение частоты кровотечений при приеме обеих дозировок ривароксабана, но достоверного влияния на выживаемость больных обнаружено не было. Композитная конечная точка (кардиальная смерть, ИМ, инсульт) отмечена соответственно в 6,5%, 5,6% и 6,0 % наблюдений [42]. В исследовании COMPASS больные, принимавшие ривароксабан в дозе 2,5 мг, не отличались по вероятности развития тромбоза стента или результатов реваскуляризации получавших терапию АСК при частоте композитной конечной точки 4% и 6%, соответственно (ОР 0,74; 95%ДИ 0,65-0,86; $p<0,0001$) [18].

Инсульт

Кровоизлияние в мозг является сложной гетерогенной патологией, весьма отличающейся по механизмам своего развития. В исследовании COMPASS была сформирована представительная когорта больных, что позволило рассмотреть профилактическое влияние терапии малыми дозами ривароксабана и ее безопасность. Проспективное наблюдение длилось в среднем 23 мес. У больных, получавших комбинацию 2,5 мг ривароксабана и АСК, новые случаи инсульта отмечены с частотой 0,9% против 1,6% в группе монотерапии АСК при расчете на год наблюдения (ОР 0,58; 95%ДИ 0,44-0,76; $p<0,0001$). Частота ишемических инсультов снизилась вдвое при назначении такой комбинации препаратов – до 0,7% случаев в год против 1,4% среди получавших один АСК (ОР 0,51; 95%ДИ 0,38-0,69; $p<0,0001$). Прогноз вероятности ишемического инсульта после монотерапии 5 мг ривароксабаном был лучше, чем у АСК (ОР 0,66; 95%ДИ 0,50-0,88; $p<0,004$). Однако геморрагический инсульт чаще отмечен среди больных, получавших монотерапию ривароксабаном, чем АСК (ОР 2,70;

95%ДИ 1,31-5,58; $p=0,005$). Частота случаев вторичной геморрагической трансформации ишемического инсульта в группе монотерапии ривароксабаном также увеличивалась ($p<0,04$), хотя и составила менее 1% в обеих группах. В отношении субарахноидальных кровоизлияний различий не выявлено ($p=0,99$). Применение комбинации ривароксабана и АСК способствовало снижению частоты фатальных и инвалидизирующих инсультов ($p=0,01$). В качестве предикторов инсульта выступали факт нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, артериальная гипертензия, возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Приемлемая величина риска кровотечений на фоне приема ривароксабана в низкой дозе в сочетании с ДАТ была показана и в исследованиях ATLAS-ACS-2-TIMI-51, PIONEER-AF-PCI и COMPASS. Отдаленные исходы у больных, принимавших комбинацию ривароксабана и АСК, были лучше и превосходили таковые в группе монотерапии АСК в отношении случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта. Следует отметить, что в исследовании NAVIGATE ESUS, в котором использовалась доза 15 мг ривароксабана, не удалось добиться предотвращения мозговых катастроф. Частота ишемического инсульта оказалась равной 4,7% в группе приема АСК и 10 мг ривароксабана при ожидаемо заметном росте кровотечений, что послужило причиной прекращения исследования [43].

Заключение

Целенаправленное подавление генерации тромбина с помощью ингибиторов у больных ИБС, или имеющих атеросклероз периферических сосудов, может помочь стабилизировать течение патологического процесса, затормозить стенозирование сосудов, послужить предотвращению дестабилизации бляшек. Также оно может способствовать улучшению исходов коронарной болезни. Однако ситуация является сложной из-за своей неопределенности и очевидных рисков при балансировании между ишемией и геморрагией. На сегодняшний день включение малых доз ривароксабана в комплекс терапии представляется наиболее обоснованным у больных стабильной ИБС с повышенным риском ишемических осложнений и риском кровотечений. Применение комбинированной терапии ПОАК и антиагрегантами требует со стороны медицинских работников повышения качества наблюдения больных ИБС на амбулаторном этапе, а со стороны населения – повышения осведомленности в аспекте адекватных знаний о цели терапии и особенностях действия этих современных медикаментозных средств, чему может способствовать создание сети кабинетов и школ лечения тромбоза для пациентов.

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

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

References / Литература

1. Olie R.H., van der Meijden P.E., ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):188-98. DOI:10.1002/rth2.12080.
2. Tatsumi K., Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscl Thromb.* 2015;22(6):543-9. DOI:10.5551/jat.30940.
3. Gremmel T., Michelson A., Frelinger III A., Bhatt D. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):439-49. DOI:10.1002/rth2.12115.
4. McFadyen J.D., Knowles R.B., Warner T.D., et al. Anti-platelet drugs and their necessary interaction with endothelial mediators and platelet cyclic nucleotides for therapeutic efficacy. *Pharmacol Ther.* 2019;193:83-90. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.08.004.
5. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L., et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90(1):61-8. DOI:10.1161/01.CIR.90.1.61.
6. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215.
7. Olivier C.B., Schnabel K., Brandt C., et al. A high ratio of ADP-TRAP induced platelet aggregation is associated more strongly with increased mortality after coronary stent implantation than high conventional ADP induced aggregation alone. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(12):968-75. DOI:10.1007/s00392-014-0737-8.
8. Angiolillo D.J., Capodanno D., Goto S. Platelet thrombin antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31:17-28. DOI:10.1093/eurheartj/ehp504.
9. Oldgren J., Wallentin, Alexander J.H., et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34:1670-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehd049.
10. Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708. DOI:10.1056/NEJMoa1105819.
11. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B., et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2781-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr113; PMID: 21551462.
12. Baker N.C., Lipinski M.J., Lhermusier T., et al. Overview of the 2014 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting about vorapaxar. *Circulation.* 2014;130:1287-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011471.
13. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., et al. TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1404-13. DOI:10.1056/NEJMoa1200933.
14. Tricoci P., Huang Z., Held C., et al. TRACER Investigators. Thrombin receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366(01):20-33. DOI:10.1056/NEJMoa1109719.
15. Held C., Tricoci P., Huang Z., et al. Vorapaxar, a platelet thrombin-receptor antagonist, in medically managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the TRACER trial. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(3):246-56. DOI:10.1177/2048872614527838.
16. Perzborn E., Heitmeier S., Laux V. Effects of rivaroxaban on platelet activation and platelet-coagulation pathway interaction: in vitro and in vivo studies. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeutics.* 2015;20(6):554-62. DOI:10.1177/1074248415578172.
17. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009;374(9683):29-38. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60738-8.
18. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Amer J Cardiol.* 2013;112(4):472-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.04.011.
19. Ohman E.M., Roe M.T., Steg P.G., et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (Gemini-ACS-1): a double-blind, multicenter, randomized trial. *Lancet.* 2018;389:1799-808. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30751-1.
20. Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Inhibition of activated factor X by rivaroxaban attenuates neointima formation after wire-mediated vascular injury. *Eur J Pharmacol.* 2018;820:222-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.12.037.
21. Gibson C.M., Chakraborti A.K., Mega J., et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):286-90. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.041.
22. 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.* 2017;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
23. Ruda M.Y., Syrkin A.L., Panchenko E.P., et al. Resume of experts consilium on the discussion of value of preparation of rivaroxaban in treatment of acute coronary syndrome patients. *Atherothrombosis.* 2015;2:44-52 (In Russ.) [Руда М.Я., Сыркин А.Л., Панченко Е.П., и др. Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксана в лечении больных, пере-
- живших острый коронарный синдром. *Атеротромбоз.* 2015;2:44-52].
24. Shalaev S.V. Low-dose anticoagulation with rivaroxaban as a new strategy of prevention of cardiovascular outcomes in patients with recent acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;26(3):3-6 (In Russ.) [Шалаев С.В. Низкодозовая антикоагуляция ривароксаном как новая стратегия профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших обострение ИБС. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2017;26(3):3-6].
25. Khirmanov V.N. Inhibition of the factor Xa (with rivaroxaban) slow down progression, prevents complication and decrease mortality in coronary heart disease. *Russ J Cardiol.* 2018;3(155):65-70 (In Russ.) [Хирманов В.Н. Влияние ингибирования Ха фактора с помощью ривароксана на прогрессирование, риск осложнений и смертность при ИБС. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;3(155):65-70]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-3-65-70.
26. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-17. DOI:10.1056/NEJMoa060989.
27. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
28. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
29. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
30. Khan S., Valavoor S., Khan M., et al. Meta-analysis of safety and efficacy of low dose rivaroxaban in coronary artery disease. *J Amer Coll Cardiol.* 2019;73(9 Suppl. 1):193. DOI:10.1016/S0735-1097(19)30801-0.
31. Olivier C.B., Meyer M., Bauer H., et al. The ratio of ADP-to TRAP-induced platelet aggregation quantifies P2Y₁₂-dependent platelet inhibition independently of the platelet count. *PLoS one.* 2016;11(2):e0149053. DOI:10.1371/journal.pone.0149053.
32. Anand S.S., Caron F., Eikelboom J.W., et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Amer Coll Cardiol.* 2018;71(20):2306-15. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.008.
33. Capell W.H., Bonaca M.P., Nehler M.R., et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Amer Heart J.* 2018;199:83-91. DOI:10.1016/j.ahj.2018.01.011.
34. Zannad F., Anker S.D., Byra W., et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *New Engl J Med.* 2018;379(14):1332-42. DOI:10.1056/NEJMoa1808848.
35. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61. DOI:10.1056/NEJMoa0706201.
36. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europ Heart J.* 2018;39(16):1330-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
37. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Amer Heart J.* 2015;169(4):472-8. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
38. Angiolillo D., Goodman S.G., Bhatt D.L., et al. Antithrombotic Therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. A North American perspective-2018 update. *Circulation.* 2018;138:527-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
39. Lopes R.D., Vora A.N., Liaw D., et al. An open-label, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Amer Heart J.* 2018;200:17-23. DOI:10.1016/j.ahj.2018.03.001.
40. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., et al. For the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-1524. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
41. Vranckx P., Lewalter T., Valgimigli M., et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Amer Heart J.* 2018;196:105-12. DOI:10.1016/j.ahj.2017.10.009.
42. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Amer Heart J.* 2015;169(4):472-8. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
43. Gibson C.M., Pinto D.S., Chi G., et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation.* 2017;135(4):323-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783.
44. Hart R.G., Sharma M., Mundt H., et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J.* 2016;1(3):146-54. DOI:10.1177/2396987316663049.

About the Authors:

Alexander B. Sumarokov – MD, PhD, Senior Researcher, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Liudmila I. Buryachkovskaya – PhD (Biology), Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Yulia V. Docenko – MD, PhD, Junior Researcher, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Michail S. Kurochkin – MD, Physician (Resuscitator), Department of Intensive Cardiology, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation

Nikita V. Lomakin – MD, PhD, Head of Department of Intensive Cardiology, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation

Сведения об авторах:

Сумарокв Александр Борисович – к.м.н., с.н.с., институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Бурячковская Людмила Ивановна – д.б.н., в.н.с., институт экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии

Доценко Юлия Владимировна – к.м.н., м.н.с., институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Куручкин Михаил Сергеевич – врач-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, ЦКБ с поликлиникой УДП РФ

Ломакин Никита Валериевич – к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ЦКБ с поликлиникой УДП РФ

Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца

Софья Владимировна Миклишанская*, Лилия Владимировна Соломасова, Николай Алексеевич Мазур

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В настоящее время в мире постоянно увеличивается рост числа лиц с ожирением. Ожирение оказывает непосредственное негативное влияние на сердце и сосуды, которое может рассматриваться не только в качестве целесообразного ответа на повышение объема циркулирующей крови в связи с увеличением массы тела, но и как побочная тканевая реакция миокарда на гормонально-метаболические сдвиги, свойственные ожирению. Наш обзор посвящен описанию механизмов влияния ожирения на структурные и функциональные параметры сердца, создающие предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также существующим противоречиям. В настоящее время накопленные данные позволяют полагать, что избыточное количество жировой ткани, помимо метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, дисбаланс адипокинов и маркеров воспаления, ведущих к развитию липотоксичности, может непосредственно проникать в миокард и вызывать нарушения его сократительных свойств, а также влиять на проведение импульсов возбуждения и провоцировать развитие нарушений ритма и проводимости. В конечном итоге развитие эндотелиальной дисфункции при ожирении приводит к развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Кроме того, ожирение способствует появлению факторов риска развития гипертонии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, синдрома обструктивного апноэ сна. Учитывая появившиеся в литературе расхождения данных по влиянию ожирения на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, важным является проведение проспективных исследований по изучению роли отдельных факторов и их комбинации, оказывающих влияние на смертность больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания.

Ключевые слова: концентрическое ремоделирование, гипертрофия, систолическая и диастолическая функции левого желудочка, липотоксичность, бариатрическая хирургия.

Для цитирования: Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):108-117. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-09

Obesity and Mechanisms of its Negative Impact on the Cardiovascular System

Sofia V. Miklishanskaya*, Lilia V. Solomasova, Nicolai A. Mazur

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

Currently, the number of obese people in the world is constantly increasing. Obesity has a direct negative impact on the heart and blood vessels, which can be considered not only as an appropriate response to an increase in the volume of circulating blood due to an increase in body weight, but also as a side tissue reaction of the myocardium to hormonal and metabolic changes inherent in obesity. Our review is devoted to the description of the mechanisms of influence of obesity on the structural and functional parameters of the heart, which create prerequisites for the development of cardiovascular diseases, as well as the existing contradictions. Currently, the accumulated data suggest that an excessive amount of adipose tissue, in addition to metabolic disorders, including insulin resistance, imbalance of adipokines and inflammation markers, leading to the development of lipotoxicity, can directly penetrate the myocardium and cause violations of its contractile properties, as well as affect the conduction of excitation pulses and provoke the development of rhythm and conduction disorders. The development of endothelial dysfunction in obesity ultimately leads to the development of atherosclerosis and coronary heart disease. In addition, obesity contributes to the emergence of risk factors for hypertension, diabetes, atrial fibrillation, chronic heart failure, obstructive sleep apnea syndrome. Given the differences in the literature on the effect of obesity on long-term outcomes in patients with cardiovascular diseases, it is important to conduct prospective studies on the role of individual factors and their combinations that affect the mortality of patients with cardiovascular diseases.

Key words: concentric remodeling, hypertrophy, systolic and diastolic left ventricle functions, lipotoxicity, bariatric surgery.

For citation: Miklishanskaya S.V., Solomasova L.V., Mazur N.A. Obesity and Mechanisms of its Negative Impact on the Cardiovascular System. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):108-117. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-09

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kvant83@list.ru

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. в мире насчитывалось более 650 млн лиц с ожирением [1]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Фе-

дерации (РФ) составляет 59,2% и 24,1%, соответственно. По данным доклада ООН в 2013 г. РФ занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8% [2].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2013 г.) отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом как по критерию ин-

Received/Поступила: 08.07.2019

Accepted/Принята в печать: 29.07.2019

декса массы тела (ИМТ), так и по величине окружности талии (ОТ) [3]. Распространенность абдоминального ожирения (АО), определяемого по величине окружности талии, в РФ составила 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин), тогда как доля лиц с ожирением, определяемым по ИМТ, значительно ниже (33,4%) [4].

В ранее проведенных больших эпидемиологических исследованиях было доказано отрицательное влияние ожирения на риск развития болезней, связанных с атеросклерозом, и риск летального исхода. Поэтому уже в первых Американских и Европейских рекомендациях по профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний ожирение было включено в число основных факторов риска, требующих контроля [5,6]. Помимо этого, наличие ожирения тесно связано с развитием таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет. В настоящее время также установлено, что ожирение оказывает прямое влияние на структуру и функцию сердца, что в конечном итоге может приводить к развитию сердечной недостаточности [7]. Именно описанию влияния ожирения на структурные и функциональные параметры сердца, создающие предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний, посвящен наш обзор.

Ремоделирование сердца

Ожирение связано с ремоделированием сердца, которое влияет на все его камеры. Эти процессы отражают патофизиологические изменения при ожирении. В ранних исследованиях демонстрировалось, что у лиц с ожирением имеет место дилатация камер сердца, главным образом, левого желудочка (ЛЖ). Дилатация была, возможно, связана с наличием сопутствующих заболеваний в большей степени, чем являлась прямым следствием ожирения. Последующие исследования с проспективным наблюдением за молодыми и пожилыми лицами с ожирением без признаков сопутствующих заболеваний с помощью различных визуализирующих методик (эхокардиография [ЭХО-КГ], магнитная резонансная томография [МРТ], сцинтиграфия) показали, что в большинстве случаев при ожирении имеет место так называемая «гипертрофия левого желудочка», под которой понимают преобладание утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ) относительно расширения его полости. Такое изменение геометрии ЛЖ в настоящее время в научных публикациях принято называть «концентрическим ремоделированием». Длительно существующее или тяжелое ожирение может ассоциироваться с преобладанием расширения полости ЛЖ относительно степени утолщения его стенки, что сегодня трактуется как «эксцентрическое ремоделирование» [7], которое может

быть обусловлено изменениями гемодинамики, в частности, увеличением объема крови и сердечного выброса [2].

Увеличение объема циркулирующей крови связано с необходимостью обеспечивать достаточное кровоснабжение увеличенного объема жировой ткани и его метаболизма. Последующее увеличение объема ЛЖ вызывает постоянный рост сердечного выброса, что в свою очередь приводит к системной гипертензии. Как предполагают, у лиц с ожирением нагрузка на ЛЖ выше из-за повышенной преднагрузки и увеличения ударного объема, что приводит к дилатации полости ЛЖ, а усиление напряжения стенки вызывает компенсаторное нарастание массы миокарда и толщины стенки ЛЖ [8,9]. У больных с ожирением в 8-40% случаев по данным ЭХО-КГ имеется расширение полости ЛЖ, а у 87% лиц – увеличение массы миокарда ЛЖ и толщины его стенок [8]. При этом остается открытым вопрос, идет ли речь именно о гипертрофии кардиомиоцитов, или утолщение стенок ЛЖ и увеличение массы миокарда происходит за счет других факторов. На данный момент предполагается, что увеличение массы сердца связано как с увеличением количества эпикардиальной жировой ткани, так и жировой инфильтрацией миокарда. Однако сомнительно, что увеличение эпикардиальной жировой ткани должно рассматриваться как истинная гипертрофия. Вопрос не решается даже на аутопсии из-за трудности отделения миокарда и инфильтрирующей его жировой ткани. В настоящее время надежно отделить миокард от жировой ткани, и рассчитать «свободную от жира» массу миокарда не удается и с помощью визуализирующих методик, включая ЭХО-КГ и МРТ [7]. По мнению некоторых авторов эпикардиальная жировая ткань способна проникать в свободную стенку ЛЖ и замещать миокард правого желудочка [10,11]. Использование МРТ подтвердило распространение эпикардиальной жировой ткани по передней стенке правого желудочка, с преимущественным накоплением в области верхушки правого желудочка, более того, жировая ткань проникает в стенку правого желудочка. Вместе с тем в исследовании с помощью МРТ-спектроскопии было продемонстрировано наличие повышенного накопления триглицеридов в миокарде у больных с ожирением в сравнении с теми, у кого был нормальный ИМТ, что, возможно, косвенно свидетельствует о жировой инфильтрации миокарда [12-16].

Вопрос наличия истинной гипертрофии миокарда при ожирении остается открытым. При использовании эндомиокардиальной биопсии и гистологического исследования биоптата была выявлена небольшая гипертрофия кардиомиоцитов без признаков нарушения накопления коллагена [17]. При этом по данным биохимических исследований у лиц с ожирением содер-

жание маркеров синтеза и распада коллагена было повышено [18].

Как возможная причина дилатации камер сердца рассматривается деградация коллагена внеклеточного матрикса, первично обусловленная матриксными металлопротеиназами. В ходе ремоделирования матричные металлопротеиназы уменьшают напряжение стенки желудочка за счет усиления разрушения коллагена, что способствует расширению левого желудочка в ответ на увеличение нагрузки. В конечном итоге длительная активация матричных металлопротеиназ отрицательно влияет на функцию сердца, т.к. ультраструктурный фибриллярный коллаген первоначально деградирует под их действием и заменяется плохо структурированным коллагеном [19,20].

В качестве подтверждения данного предположения можно привести данные, полученные в эксперименте, в котором было показано, что химическое ингибирование матриксных металлопротеиназ ослабляло дилатацию ЛЖ и сохраняло сердечную функцию после вызванного инфаркта миокарда [21].

В настоящее время в связи с накоплением информации о роли адипокинов при ожирении ремоделирование сердца связывают не только с гемодинамическими факторами. По данным ряда исследований лептин напрямую провоцирует гипертрофию кардиомиоцитов [22-25]. Эта гипотеза подтверждается в клинических исследованиях, в частности, потеря веса после бариатрической хирургии приводит к значительному снижению уровня лептина (на 20-30%) и к уменьшению толщины стенок и массы миокарда ЛЖ [7,8,26].

Гиперинсулинемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также ранее упомянутая гиперлептинемия, что часто сопутствует ожирению, могут также приводить к утолщению стенок ЛЖ путем добавления новых саркомеров, а в некоторых случаях – через фиброз сердца [27].

Таким образом, увеличение массы миокарда при ожирении, вероятно, обусловлено легкой степенью гипертрофии кардиомиоцитов и внутри- или внеклеточной аккумуляцией жировой ткани.

Межжелудочковая перегородка наиболее чувствительна к изменениям содержания жировой ткани даже после поправки на систолическое артериальное давление. Механизмы, ведущие к вариациям в локализации утолщения стенки, до конца не ясны, но скорость увеличения регионального напряжения относительно давления является наибольшей в перегородке, и, следовательно, концентрическая адаптация к измененным условиям нагрузки может приводить к ее ассиметричному утолщению [7].

Утолщение стенки имеет самостоятельное клиническое значение, так как его наличие и степень выра-

женности значимо ухудшает прогноз. В ряде исследований было показано, что при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития (артериальной гипертонии, сахарного диабета) у мужчин с ожирением чаще формируется концентрическое ремоделирование ЛЖ, а у женщин преимущественно развивается смешанное ремоделирование (концентрическое и эксцентрическое), что демонстрируется большим расширением полости ЛЖ [26,28,29]. Возможно развитие более выраженного концентрического ремоделирования, которое является неблагоприятным прогностическим фактором, объясняет более высокую смертность мужчин по сравнению с женщинами при сопоставимом ИМТ [26,28].

По данным аутопсии у лиц с ожирением было выявлено увеличение массы сердца и утолщение стенок ЛЖ, а иногда и правого желудочка (ПЖ), а также разной степени выраженности поражение коронарных артерий, однако не исключено, что на эти изменения оказала влияние сопутствующая патология, в конечном счете приведшая к внезапной смерти [30-33]. Кроме того, учитывая широкое распространение артериальной гипертонии у лиц с ожирением, ее можно считать основной причиной развития гипертрофии в общей популяции (как у лиц с ожирением, так и без него) [7].

Даже небольшое повышение артериального давления у больных ожирением вызывает выраженное нарастание массы левого желудочка сердца.

С гемодинамических позиций все же недостаточно ясно, почему утолщение миокардиальных стенок левого желудочка развивается при ожирении более быстро и выражено, чем при изолированной артериальной гипертонии, почему при таком сочетании чаще формируется концентрический тип ремоделирования ЛЖ с увеличением преимущественно толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ.

Одним из объяснений может быть связано с тем, что толщина стенок левого желудочка сердца при ожирении нарастает не только в качестве целесообразного ответа на повышение артериального давления, но и как побочная тканевая реакция миокарда на гормонально-метаболические сдвиги, свойственные ожирению [9].

Увеличение левого предсердия также встречается часто, и может быть результатом структурных и функциональных изменений левого желудочка или повышенного кровенаполнения вследствие увеличения объема циркулирующей крови. Нарушение диастолической функции приводит к перерастяжению предсердий, а воспаление и повышение содержания воспалительных маркеров, которое наблюдается при ожирении, способствует развитию фиброза и рубцовой ткани, что ведет к гетерогенности проводимости.

Увеличенные объемы эпикардального жира при ожирении могут оказывать влияние как за счет местной инфильтрации миокарда предсердий жировой тканью, так и за счет паракринных влияний. Все это способствует структурному и электрическому ремоделированию предсердий, что ведет к развитию и прогрессированию фибрилляции предсердий, которая усугубляет дальнейшее ремоделирование камер сердца. При этом авторы обзора приводят ряд публикаций, демонстрирующих, что снижение веса ведет к улучшению течения фибрилляции предсердий вплоть до полного избавления от аритмии [27,34].

При ожирении увеличение массы и дилатация правого желудочка, как правило, выражены в меньшей степени [35]. Тем не менее, при ожирении ремоделирование сердца затрагивает не только левый, но и правый желудочек. Повышение объема циркулирующей крови, вероятно, также влияет на правый желудочек, как и на левый. Жир может проникать с эпикардальной поверхности и инфильтрировать миокард. До сих пор непонятно, влияет ли избыточный вес/ожирение на работу сердца и вызывает дисфункцию правого желудочка только за счет метаболических эффектов, или инфильтрация жировой тканью правого желудочка приводит к его констрикции. Избыточное количество эпикардальной жировой ткани вызывает механическую компрессию правого желудочка, особенно в области верхушки. Жировая инфильтрация стенки правого желудочка вследствие накопления избыточного количества свободных жирных кислот в пределах миокарда ведет к ослаблению стенки правого желудочка, которая начинает хуже выдерживать перегрузку давлением, вызванную избыточным давлением эпикардальной жировой ткани снаружи и повышенным давлением внутри ПЖ. Все это приводит к ремоделированию правого желудочка, его расширению до уровня левого желудочка.

Изменения миокарда желудочков, вызванные инфильтрацией адипоцитов и их эндокринной функцией, способствуют развитию не только проаритмических эффектов, но и развитию диастолической дисфункции, которая может объяснять наличие одышки у лиц с ожирением без других факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Длительно существующее ожирение, ассоциированное с увеличением массы ЛЖ и дилатацией его полости, может приводить к сердечной недостаточности. Бывает трудно различить, связаны ли такие симптомы, как снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка и периферические отеки с развитием «жировой кардиопатии», или являются вторичными по отношению к общему ожирению [8].

Дисфункция миокарда при ожирении проявляется прежде всего нарушением диастолической функции.

Степень ухудшения диастолической функции сердца коррелирует с ИМТ, хотя систолическая функция, определяемая по фракции выброса или фракционному сокращению, чаще соответствует норме. Субклинические систолические нарушения могут быть обнаружены с помощью тканевого доплера и с помощью тензодатчика, а степень ухудшения систолической функции коррелирует с увеличением ИМТ.

Существует гипотеза, что если утолщение стенки неадекватно мало по сравнению с нарастанием дилатации полости ЛЖ, то напряжение стенки ЛЖ длительное время остается повышенным. Это ведет к развитию систолической дисфункции и появлению признаков сердечной недостаточности [37].

Наблюдаются также нарушения растяжимости правого желудочка и левого предсердия. Кроме того, у лиц с ожирением регистрируется снижение систолического и диастолического резерва миокарда, измеряемого по данным стресс-ЭХО-КГ [27].

Систолическая функция левого желудочка

Во многих исследованиях изучали систолическую функцию при ожирении, но опубликованные результаты резко отличаются. Разные авторы сообщают о сниженной [38-39], нормальной [40-41] или повышенной [42-43] фракции выброса ЛЖ у этих больных. При этом схожие результаты были получены при помощи ЭХО-КГ, МРТ и сцинтиграфии миокарда. Как упоминалось ранее, крайне сложно отделить влияние ожирения от воздействия сопутствующих заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, сосудистых заболеваний. Все перечисленные состояния могут быть причиной дисфункции ЛЖ.

Результаты ранних работ, сообщавшие о расширении камер сердца и систолической дисфункции, привели к появлению понятия «жировая кардиопатия» [44,45]. Более поздние работы показывают, что фракция выброса левого желудочка остается нормальной [40,41] или даже повышенной [42,43] у большинства больных с ожирением, даже в группе с тяжелым ожирением. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, т.к. увеличение эндокардиального укорочения – частая «находка» при концентрическом ремоделировании ЛЖ из-за относительно улучшенного эндокардиального укорочения в желудочке с утолщенными стенками. Таким образом, даже если фракция выброса в пределах нормы, то сократительная функция миокарда зачастую оказывается сниженной, если ее измерять более чувствительными методами, такими как фракционное укорочение межжелудочковой перегородки, пиковая систолическая скорость, а также измеренная тканевым доплером систолическая скорость деформации миокарда. И дей-

ствительно, лица с ожирением в большинстве случаев имеют субклинические нарушения сократимости, определяемые вышеупомянутыми способами [46]. Результаты инвазивных исследований также свидетельствуют, что сократительная функция миокарда снижена. Гипертрофия ЛЖ и умеренные нарушения сократительной функции миокарда наблюдались у детей и подростков с ожирением [47]. До сих пор неясно, прогрессируют ли относительно легкие нарушения систолической функции при длительном наблюдении. Длительность наличия ожирения может быть ключевым фактором, определяющим вероятность развития систолической дисфункции и сердечной недостаточности [48]. Но, несмотря на то, что эта привлекательная гипотеза, ни одно исследование не подтвердило ее, более того, отсутствуют длительные исследования, в которых возможно было бы определить естественное развитие нарушений сократительных свойств миокарда у лиц с ожирением [7,49].

Диастолическая функция левого желудочка

В нескольких исследованиях изучали диастолическую функцию ЛЖ при ожирении, и, как и с систолической функцией, результаты различны и зачастую противоположны [7]. Скорость потока через митральный клапан, измеренная с помощью доплеровской пульсовой волны, дает информацию о релаксации ЛЖ и силе сокращения предсердий, но сопутствующие факторы, нарушающие наполнение (давление в левом предсердии) имеют тенденцию доминировать над нарушениями релаксации ЛЖ [7]. Некоторые исследования выявили снижение ранней диастолической (Е-пик) скорости наполнения ЛЖ [42], в то время как по другим данным она не изменилась [40,43]. Также расходятся результаты по замедлению [42] или неизменности [43,50] времени Е-пика у лиц с ожирением, расходятся и данные по скорости позднего диастолического наполнения (А-пик): в ряде исследований отмечено, что она увеличилась [41,42], по другим данным она остается неизменной [43,50]. Удлинение времени изоволюмического расслабления, возможно, наиболее согласованный показатель диастолического нарушения, наблюдаемый при ожирении [7]. Поскольку возраст предсказуемо ассоциируется со снижением скорости и времени раннего диастолического наполнения (Е-пик) и увеличением скорости позднего диастолического наполнения, поправка на возраст является обязательной при оценке параметров потока через митральный клапан. За счет развития техники ЭХО-КГ за последние 10 лет мы имеем возможность рассчитывать индексы диастолической функции, которые относительно не связаны с наполнением ЛЖ. Это связано с использованием тканевого доплера, который является

более точным методом записи скорости и амплитуды движений миокарда. Кроме того, с помощью этой методики могут быть определены скорость напряжения и скорость деформации различных участков сердца, что позволит выявить снижение ранней диастолической скорости наполнения и скорости деформации ЛЖ у лиц с ожирением в сравнении с теми, у кого был нормальный ИМТ [46,50].

Считается, что снижение этих параметров свидетельствует о замедлении скорости расслабления ЛЖ. Давление в легочной артерии в покое у лиц с ожирением остается в пределах нормы, однако пассивный подъем ног или выполнение упражнений приводит к увеличению давления у лиц с ожирением в сравнении с лицами с нормальным весом, что свидетельствует о нарушении центральной гемодинамики [51]. Одно из недавних исследований у лиц с ожирением показало, что фракция выброса ЛЖ не была нарушена [52]. Тем не менее, лица с ИМТ > 35 кг/м² имели снижение фракции выброса ЛЖ [46], а также диастолической функции ЛЖ [40] в сравнении с общей популяцией. Причем, эти результаты были независимы от наличия апноэ сна.

Нарушенный метаболизм в миокарде

В нормальных физиологических условиях бета-окисление жирных кислот является источником образования энергии для миокарда. Тем не менее, в миокарде также легко метаболизируются глюкоза, аминокислоты, кетоновые тела. Эта метаболическая гибкость помогает сохранить сократительную функцию в различных физиологических и патофизиологических условиях. При ожирении и сахарном диабете повышенная циркуляция свободных жирных кислот и липопротеинов очень низкой плотности резко увеличивает поглощение липидов миокардом. Хотя это сопровождается усилением бета-окисления, жирные кислоты накапливаются в метаболически инертный пул, и поэтому содержание триглицеридов увеличивается, что является маркером нарушения обмена веществ: несоответствие между поступлением субстрата и его метаболизмом [7,27,53,54]. Ограниченная способность кардиомиоцитов безопасно хранить избыток жирных кислот в триглицеридных пулах может быть ключевым фактором развития липотоксичности. Усиление метаболизма жирных кислот глубоко подавляет окисление глюкозы через конкурентный субстрат (цикл Рэндалла) и индуцирует инсулинорезистентность в тканях сердца. Так как метаболизм жирных кислот производит меньше молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на молекулу потребляемого кислорода, чем метаболизм глюкозы, производство энергии в сердце лиц с ожирением происходит менее эффективно по сравнению с лицами с меньшей степенью увеличения веса [27].

Липотоксичное влияние, обусловленное вредным воздействием жирных кислот после перегрузки миокарда липидами, обуславливает ухудшение функции сердца. По данным исследования у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью наблюдается более выраженное накопление триглицеридов в миокарде по сравнению с женщинами с ожирением, но сохраненной чувствительностью к инсулину [54]. ИМТ не был ассоциирован с накоплением триглицеридов в миокарде. Вместе с тем повышенное содержание триглицеридов в миокарде значимо ассоциировано с ухудшением диастолической функции по данным МРТ, при этом систолическая функция оставалась в пределах нормы.

В исследованиях на животных было показано, что избыточное накопление жировой ткани в сердце, возникающее в результате повышенной экспрессии трансгенной ацил-Ко-А синтазы на гене-промоторе тяжелых цепей миозина, приводит к дилатационной липотоксичной кардиомиопатии и преждевременной смерти у мышей [54]. Связь между накоплением липидов и кардиомиопатией также была воспроизведена на основе модели трансгенных мышей, где частота захвата и эстерификации жирных кислот была повышена, а способность митохондрий к окислению жирных кислот – снижена [26].

Эктопическое накопление липидов в миокарде и околосердечной сумке

Перегрузка жировых депо, нарушение регуляции липолиза и/или невозможность подавить липогенез в печени являются причиной гиперлипидемии при ожирении, в результате чего триглицериды аккумулируются в виде скоплений липидов и нежировой ткани. Эктопическое скопление жировой ткани в сердце лиц с ожирением с нарушенной толерантностью к глюкозе определялось с помощью магнитно-резонансной спектроскопии. В этих исследованиях эктопическое скопление жировой ткани (стеатоз) наблюдалось при отсутствии сахарного диабета и симптомной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и было ассоциировано с увеличением массы ЛЖ, очевидным ремоделированием и уменьшенным утолщением межжелудочковой перегородки в диастолу, что предполагает наличие субклинического функционального нарушения [27,55,56]. При аутопсии сердца у лиц с ожирением и сердечной недостаточностью выявляется большее отложение жировой ткани в сравнении с лицами без ожирения и ХСН. В дополнение к аккумуляции жира в кардиомиоцитах висцеральное ожирение ассоциировано с накоплением эпикардального и перикардального жира. Ассоциация перикардального жира с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также эпикардального

жира с увеличением массы ЛЖ предполагает, что эти депо не только способствуют проникновению субстрата жирных кислот в миокард, но также вырабатывают провоспалительные цитокины и адипокины, которые нарушают функцию миокарда и коронарный кровоток [27]. Кроме того, есть данные, что метапластические и инфильтративные изменения, вызывающие нарушения функции синусового узла, атриовентрикулярного узла, правой ветви пучка Гиса и миокарда, прилегающего к атриовентрикулярному кольцу, также могут приводить к нарушениям проводимости сердца. Эти изменения происходят, когда жировые клетки из эпикардального жира проникают между волокнами сердечной мышцы, что может приводить к дегенерации сердечной мышцы [35].

Воспаление

Ожирение характеризуется повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, многие из которых вырабатываются адипоцитами и макрофагами в депо висцерального жира. Цитокины не только служат биомаркерами нарушенного метаболизма, но могут и напрямую воздействовать на продукцию и чувствительность к инсулину, передачу сигналов AMP-активированной протеинкиназы, метаболизм глюкозы и жирных кислот, а также фиброз в миокарде. Кроме того, воспалительные маркеры обладают прогностическим значением для оценки риска развития сердечной недостаточности при ожирении. Например, по данным многонационального исследования атеросклероза (MESA) повышенная экспрессия интерлейкина 6 (ИЛ-6) у пациентов с ожирением высоко достоверно коррелирует с частотой развития ХСН [27].

Однако роль воспаления при ожирении не столь однозначна. С одной стороны, воспаление и продукция факторов воспаления воспалительными клетками, инфильтрирующими жировую ткань, препятствуют адипогенезу в белой жировой ткани. Накопление макрофагов на начальных этапах ожирения важно для увеличения жировой ткани, под которым понимают увеличение количества и объема жировых клеток (tissue expansion) и ремоделирование здоровых тканей. Но если макрофаги становятся воспалительными, они нарушают гомеостаз внеклеточного матрикса, приводя к прогрессированию фиброза. Фиброз также отрицательно влияет на адипогенез за счет того, что ряд профибротических факторов (TGF- β 1, активин А) нарушают дифференциацию преадипоцитов, вдобавок фиброз физически ограничивает гипертрофию адипоцитов. По данным ряда работ, выполненных на моделях мышей, ограничение гипертрофии адипоцитов существенно ухудшает их функциональные способности [57,58]. С другой стороны, есть работы, которые

показывают, что замедление увеличения жировой ткани ограничивает и связанные с этим нарушения обмена веществ [57].

Клинические наблюдения, свидетельствующие, что не у каждого тучного человека развиваются метаболические нарушения, говорят о том, что накопление жира не оказывает прямого влияния на развитие нарушений метаболизма липидов и углеводов. Многие пациенты с ожирением не имеют метаболических нарушений, несмотря на выраженное скопление жировой ткани, в то время как у умеренно тучных людей развивается метаболический синдром. Соответственно, есть указания на то, что именно увеличение жировой ткани определяет развитие осложнений, связанных с ожирением. Было высказано предположение, что между увеличением массы жировой ткани и развитием осложнений имеется ассоциация с инсулинорезистентностью. Два взаимодополняющих механизма описывают влияние увеличения жировой ткани на чувствительность к инсулину. Первый предполагает, что чрезмерное накопление жира связано с хроническим воспалением, характеризующимся повышенной продукцией цитокинов адипоцитами и/или макрофагами, которые инфильтрируют жировую ткань. Цитокины, продуцируемые этими адипоцитами или макрофагами, могут непосредственно противодействовать передаче сигналов инсулина [59-61]. Второй механизм предполагает, что метаболические изменения в адипоцитах снижают их способность хранить липиды, облегчая отток липидов в другие органы. Когда количество триглицеридов и других липидных фракций, поступающих в эти органы, превышают окислительные и накопительные возможности, токсическое влияние (липотоксичность) индуцирует образование метаболитов, которые ингибируют действие инсулина [59,62-65]. Этот феномен эктопического накопления липидов является важным звеном между инсулинорезистентностью, ожирением и другими особенностями метаболического синдрома. Учитывая также, что жировая ткань – это эндокринный орган, различные адипокины оказывают свое влияние на чувствительность к инсулину (лептин и фактор некроза опухоли-альфа подавляют чувствительность к инсулину, а адипонектин улучшает чувствительность к инсулину) [59].

Эндотелиальная дисфункция

Ожирение связано с эндотелий-зависимой вазодилатацией и увеличением толщины интимы, что было показано в исследованиях на примере сонных артерий. Считается, что утолщение интимы является ключевым индикатором сосудистой дисфункции и субклинического атеросклероза. Хроническое субклиническое воспаление и повышение циркуляции свободных жир-

ных кислот совместно приводят к эндотелиальной дисфункции посредством различных механизмов, включая продукцию активных форм кислорода, подавление сигнализации инсулина в эндотелиальных клетках и активацию иммунных клеток, таких как моноциты. Это окружение вкупе с повышенной продукцией липопротеинов очень низкой и низкой плотности приводит к перераспределению холестерина, активации макрофагов и атеросклерозу. Микроваскулярная дисфункция ухудшает сократимость миокарда даже при отсутствии ИБС. Вместе с тем миокардиальный кровоток, определяемый с помощью позитронно-эмиссионной томографии, увеличивается у молодых женщин с ожирением. Низкая микроваскулярная плотность наблюдается в биоптатах левого желудочка у пожилых пациентов с ожирением, что также нарушает миокардиальную функцию [27].

При отсутствии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска ожирение ассоциируется с увеличением скорости пульсовой волны в аорте, что является независимым клиническим показателем жесткости аорты и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. Ожирение преимущественно связано с увеличением жесткости аорты в дистальных отделах, причины этого неизвестны, но изменения в растяжимости аорты при ожирении объясняются факторами, которые отсутствуют при гипертензии, включая гиперлептинемию, внешнюю компрессию жировой тканью, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, увеличение содержания свободных жирных кислот [26].

Таким образом, исходя из современных представлений, считается, что диастолическая дисфункция, обусловленная ожирением и ведущая к развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, связана с нарушением релаксации миокарда, которая в свою очередь определяется как активным метаболизмом в миокарде, нарушенным энергетическим балансом и стеатозом, так и специфическим миокардиальным ремоделированием. Тем не менее, величина относительного вклада в развитие диастолической дисфункции нарушенного метаболизма в миокарде, стеатоза и ремоделирования сердца в настоящее время остается неизвестной. Только в одном небольшом исследовании у 48 мужчин без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и с широким разбросом ИМТ (18,4-53 кг/м²) попытались ответить на этот вопрос. Всем больным провели МРТ для оценки абдоминального висцерального жира и геометрии ЛЖ (отношение между массой ЛЖ и объемом ЛЖ) и диастолической функции (по пику диастолического напряжения) и магнитно-резонансную спектроскопию для оценки содержания триглицеридов в миокарде, а также отношение фосфодиэстеразы к альфофосфа-

тазе. Увеличение висцерального ожирения было связано с диастолической дисфункцией ($r=-0,46$; $p=0,001$). Нарушение метаболизма и ремоделирование с отложением избыточного количества триглицеридов независимо предсказывают диастолическую дисфункцию. Анализ с помощью модифицированной множественной регрессии подтвердил посредническую роль нарушения метаболизма и ремоделирования между висцеральным ожирением и диастолической дисфункцией. Исходя из этого, авторы делают вывод, что вклад висцерального жира в развитие диастолической дисфункции на 40% опосредован повышением накопления триглицеридов в миокарде, на 39% – снижением соотношения фосфодиэстеразы к альфосфатазе и на 21% – концентрическим ремоделированием. Авторы сделали заключение, что нарушение метаболизма в миокарде и стеатоз играют большую роль в развитии диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с концентрическим ремоделированием. Воздействие на эти процессы может быть привлекательной целью для терапии [66].

В настоящее время рекомендуемые для снижения веса изменение образа жизни и бариатрическая хирургия приводят к уменьшению толщины стенки ЛЖ, массы ЛЖ и объема ЛП. Бариатрическая хирургия ведет к большей и длительной потере веса, и полученные результаты достаточно стабильны. Более того, снижение веса с помощью бариатрической хирургии связано с уменьшением общей смертности, поэтому она абсолютно показана всем больным при ожирении 3 степени. Снижение веса улучшает геометрию сердца, уменьшая массу миокарда и размер полости ЛЖ уже через 3-6 мес после хирургического лечения. [26,67,68]. Многие исследования показали, что снижение веса приводит к улучшению диастолической функции, в том числе, и у пожилых пациентов, к улучшению показателей растяжимости, наполнения левого и правого желудочков, а также к увеличению фракции выброса обоих желудочков [26,69-71]. По данным крупного исследования MESA снижение веса со временем ассоциировалось с уменьшением массы ЛЖ и регрессией концентрического ремоделирования, определяемого по отношению массы ЛЖ к объему ЛЖ, вне зависимости от возраста, пола, расы, окружности талии, базового ИМТ или сопутствующих заболеваний [72]. Более того, изменения массы ЛЖ носят линейный характер по отношению к изменению веса. Пока не установлен порог, требуемый для снижения веса, который ассоциируется со значимым уменьше-

нием массы ЛЖ, вместе с тем известно, что повышение или снижение веса даже на 5% (6-7 кг) приводит к увеличению или к уменьшению массы миокарда и степени гипертрофического ремоделирования. Кроме этого, снижение веса улучшает эластичность аорты и метаболизм в миокарде, а также оказывает положительное влияние на содержание в крови липидов, глюкозы, инсулинорезистентность, особенно у больных сахарным диабетом. Степень обратного ремоделирования структурных и функциональных изменений сердца не зависит от вида бариатрической хирургии: рукавная гастрэктомия или гастрешунтирование (формирование анастомоза в обход желудка) [7,26,72,73]. Липосакция, в отличие от изменения образа жизни и бариатрической хирургии, не приводила к положительному влиянию на показатели метаболического профиля. Влияние липосакции на структурные и функциональные показатели сердца не изучались [7].

Заключение

В настоящее время накопленные данные позволяют полагать, что избыточное количество жировой ткани, помимо метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, дисбаланс адипокинов и маркеров воспаления, ведущих к развитию липотоксичности, может непосредственно проникать в миокард и вызывать нарушения его сократительных свойств, а также влиять на проведение импульсов возбуждения и провоцировать развитие нарушений ритма и проводимости. В итоге развитие эндотелиальной дисфункции при ожирении приводит к развитию атеросклероза и ИБС. Кроме того, ожирение способствует появлению факторов риска развития гипертонии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, ХСН, синдрома обструктивного апноэ сна. Учитывая появившиеся в литературе расхождения данных по влиянию ожирения на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, важным является проведение проспективных исследований по изучению роли отдельных факторов и их комбинаций, оказывающих влияние на смертность больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

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. Obesity and overweight. World health organization. Fact sheet; updated 2018. [cited by Jun 01, 2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and its associated diseases (national clinical guidelines, 2017) [cited by Jun 01, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (In Russ.) [Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации, 2017) [цитировано 01.07.2019]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
3. Drapkina O.M., Dubolazova Y.V., Boytsov S.A. The fight against obesity: the "gold standard" and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):450-8 (In Russ.) [Драпкина О.М., Дуболозова Ю.В., Бойцов С.А. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):450-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458.
4. Zhernakova Y.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., et al. The prevalence of abdominal obesity in the subjects of the Russian Federation and its relationship with socio-economic status, the results of an epidemiological study of the ESSE-RF. *Ter Arkhiv*. 2018;90(10):14-22 (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический Архив*. 2018;90(10):14-22]. DOI: 10.26442/terarkh201890104-22.
5. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89(3):1333-445. DOI: 10.1161/01.cir.89.3.1333.
6. Pyörälä K., De Backer G., Graham I., et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110:121-61. DOI: 10.1016/0021-9150(94)90200-3.
7. Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiol Rev*. 2008; 88: 389-419. DOI: 10.1152/physrev.00017.2007.
8. Ashrafian H., Athanasiou T., le Roux C.W. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry. *Heart*. 2011;97:171e172. DOI: 10.1136/hrt.2010.207092.
9. Dedov I.I., Aleksandrov A.A., Kухаренко S.S. Heart and obesity. *Obesity and Metabolism*. 2006;1:14-20 (In Russ.) [Дедов И. И., Александров А.А., Кухаренко С.С. Сердце и ожирение. *Ожирение и Метаболизм*. 2006;1:14-20].
10. Sons H.U., Hoffmann V. Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat Anz*. 1986;161:355-73. PMID: 3729005.
11. Selthofer-Relatic K., Belovari T., Bijelić N., et al. Presence of Intramyocardial Fat Tissue in the Right Atrium and Right Ventricle - Postmortem Human Analysis. *Acta Clin Croat*. 2018;57:122-9. DOI: 10.20471/acc.2018.57.01.15.
12. McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med*. 2006; 144:517-24. DOI: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00011.
13. Sharma S., Adrogue J.V., Golfman L., et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700. DOI: 10.1096/fj.04-2263com.
14. Szczepaniak L.S., Dobbins R.L., Metzger G.J., et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med*. 2003;49:417-23. DOI: 10.1002/mrm.10372.
15. Järna C., Hannukainen J.C., Lautamäki R., et al. Reversibility of myocardial metabolism and remodelling in morbidly obese patients 6 months after bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(4): 963-73. DOI: 10.1111/dom.13183.
16. Andersson J., Mellberg C., Otten J., et al. Left ventricular remodelling changes without concomitant loss of myocardial fat after long-term dietary intervention. *Int J Cardiol*. 2016;216:92-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.050.
17. Kasper E.K., Hruban R.H., Baughman K.L. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70:921-4. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90739-L.
18. Quilliot D., Alla F., Bohme P., et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int J Obes*. 2005;29:1321-8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803022;5.
19. Spinale F.G., Janicki J.S., Zile M.R. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ Res*. 2013;112:195-208. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266882.
20. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*. 2007;87:1285-342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
21. Dadson K., Turdi S., Boo S., et al. Temporal and Molecular Analyses of Cardiac Extracellular Matrix Remodeling following Pressure Overload in Adiponectin Deficient Mice. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0121049. DOI: 10.1371/journal.pone.0121049.
22. Madani S., De Girolamo S., Munoz D.M., et al. Direct effects of leptin on size and extracellular matrix components of human pediatric ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 2006;69:716-25. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.022.
23. Rajapurohitam V., Javadov S., Purdham D.M., et al. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:265-74. DOI: 10.1016/j.jmcc.2006.05.001.
24. Xu F.P., Chen M.S., Wang Y.Z., et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*. 2004;110:1269-75. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140766.52771.6D.
25. Rajapurohitam V., Gan X.T., Kirshenbaum L.A., Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res*. 2003;93:277-9. DOI: 10.1161/01.RES.0000089255.37804.72.
26. Rider O.J., Lewis A.J.M., Neubauer S. Structural and Metabolic Effects of Obesity on the Myocardium and the Aorta. *Obes Facts*. 2014;7:329-38. DOI: 10.1159/000368429.
27. Sletten A.C., Peterson L.R., Schaffer J.E. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med*. 2018;284: 478-91. DOI: 10.1111/joim.12728.
28. Rider O.J., Lewandowski A., Nethononda N., et al. Gender-specific differences in left ventricular remodelling in obesity: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2013;34:292-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs341.
29. Corden B., Marvao A., Dawes T., et al. Relationship between body composition and left ventricular geometry using three dimensional cardiovascular magnetic Resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18:32-40. DOI: 10.1186/s12968-016-0251-4.
30. Cummings P.M., Le B.H., Lopes M.B. Postmortem findings in morbidly obese individuals dying after gastric bypass procedures. *Hum Pathol*. 2007;38:593-7. DOI: 10.1016/j.jhumpath.2006.09.021.
31. House A.A., Walley V.M. Right heart failure due to ventricular adiposity: "adipositas cordis" - an old diagnosis revisited. *Can J Cardiol*. 1996;12:485-9. PMID: 8640594.
32. Kortelainen M.L. Myocardial infarction and coronary pathology in severely obese people examined at autopsy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:73-9. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801852.
33. Roberts W.C., Won V.S., Vasudevan A., et al. Frequency of Massive Cardiac Adiposity (Floating Heart) at Necropsy and Comparison of Clinical and Morphologic Variables with Cases with Nonmassive Cardiac Adiposity at a Single Texas Hospital, 2013 to 2014. *Am J Cardiol*. 2016;117:1006-13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.039.
34. Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1565-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv486.
35. Ebong I.A., Goff D.C., Rodriguez C.J., et al. Mechanisms of Heart Failure in Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8:e540-e548. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.12.005.
36. Selthofer-Relatic K. Cardiac visceral adiposity and right ventricle apex remodelling - Locus minoris resistentiae. *Medical Hypotheses*. 2014;82:401-4. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.12.001.
37. Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Shevlyakov I.V., Trubina E.V. The mechanisms of heart failure in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):81-6 (In Russ.) [Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Трубина Е.В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(5):81-6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.
38. De la Maza M.P., Estevez A., Bunout D., et al. Ventricular mass in hypertensive and normotensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18:193-7. PMID: 8044192.
39. Alpert M.A., Lambert C.R., Terry B.E., et al. Interrelationship of left ventricular mass, systolic function and diastolic filling in normotensive morbidly obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:550-7. PMID: 7489025.
40. Otto M.E., Belohlavek M., Khandheria B., et al. Comparison of right and left ventricular function in obese and nonobese men. *Am J Cardiol*. 2004;93:1569-72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.02.073.
41. Morricone L., Malavazos A.E., Coman C., et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obes Res*. 2002;10:489-98. DOI: 10.1038/oby.2002.67.
42. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Leto G., et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2002;10:767-73. DOI: 10.1038/oby.2002.104.
43. Pascual M., Pascual D.A., Soria F., et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89:1152-6. DOI: 10.1136/heart.89.10.1152.
44. Alexander J.K. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:325-34. DOI: 10.1016/S0033-0620(85)80002-5.
45. Glenn D.J., Wang F., Nishimoto M., et al. A Murine Model of Isolated Cardiac Steatosis Leads to Cardiomyopathy. *Hypertension*. 2011;57:216-22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160655;13.
46. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110:3081-7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F.
47. Chinali M., de Simone G., Roman M.J., et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2267-73. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.004.
48. Alpert M.A., Lambert C.R., Panayiotou H., et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol*. 1995;76:1194-7. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)80338-5.
49. Khan M.F., Movahed M.R. Obesity cardiomyopathy and systolic function: Obesity is not independently associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*. 2013;18:207-17. DOI: 10.1007/s10741-012-9320-4.
50. Peterson L.R., Waggoner A.D., Schechtman K.B., et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1399-404. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.062.
51. Kaltman A.J., Goldring R.M. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. *Am J Med*. 1976;60:645-53. PMID: 1020753.
52. Her C., Cerabona T., Bairamian M., McGoldrick K.E. Right ventricular systolic function is not depressed in morbid obesity. *Obes Surg*. 2006;16:1287-93. DOI: 10.1381/096089206778663887.
53. Feuvray D., Darmellah A. Diabetes-related metabolic perturbations in cardiac myocyte. *Diabetes Metab*. 2008;34(Suppl 1):S3e9. DOI: 10.1016/S1262-3636(08)70096-X.

54. Utz W., Engeli S., Haufe S., et al. Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women. *Heart* 2011;97:1585e1589. DOI:10.1136/hrt.2011.2244511585.
55. Szczepaniak L.S., Dobbins R.L., Metzger G.J., et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med*. 2003;49:417-23. DOI:10.1002/mrm.10372.
56. McGavock J.M., Lingway I., Zib I., et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus. *Circulation*. 2007;116:1170-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.64561.
57. Pellegrinelli V., Carobbio S., Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*. 2016;59:1075-88. DOI:10.1007/s00125-016-3933-4.
58. Pellegrinelli V., Heuvingh J., du Roure O., et al. Human adipocyte function is impacted by mechanical cues. *J Pathol*. 2014; 233:183-95. DOI:10.1002/path.4347.
59. Rayner J., Banerjee R., Holloway C.J. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *International Journal of Obesity*. 2018;42:441-7. DOI:10.1038/s41371-017-239.
60. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology*. 2004;25:4-7. DOI:10.1016/j.it.2003.10.013.
61. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115:1111-9. DOI:10.1172/JCI25102.
62. Kraegen E.W., Cooney G.J., Ye J.M., et al. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S189-201. DOI:10.1055/s-2001-18581.
63. Lelliott C., Vidal-Puig A.J. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2004;28(Suppl 4): S22-8. DOI:10.1038/sj.ijo.0802854.
64. McGarry J.D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:7-18. DOI:10.2337/diabetes.51.1.7.
65. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003;144:5159-65. DOI:10.1210/en.2003-0870.
66. Rayner J., Banerjee R., Holloway C.J. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *International Journal of Obesity*. 2018;42:441-7. DOI:10.1038/s41371-017-239.
67. Rider O.J., Francis J.M., Ali M.K., et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:718-26. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.086.
68. Leichman J.G., Aguilar D., King T.M., et al. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics, and left ventricular geometry 3 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:592-9. DOI:10.1016/j.soard.2006.09.005.
69. Varli M., Turhan S., Aras S., et al. Effects of weight loss on ventricular systolic and diastolic functions and left ventricular mass assessed by tissue doppler imaging in obese geriatric women: preliminary report. *Aging Clin Exp Res*. 2010;22:206-11. DOI:10.1007/bf03324798.
70. de las Fuentes L., Waggoner A.D., Mohammed B.S., et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2376-81. DOI:10.1016/j.jacc.2009.07.054.
71. Kosmala W., O'Moore-Sullivan T., Plaksej R., et al. Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: Contributions of weight loss and reduced insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52:2306-16. DOI:10.1007/s00125-009-1507-4.
72. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A. et al. Weight loss and progressive left ventricular remodelling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1408-18. DOI:10.1177/2047487314541731.
73. Kaier T.E., Morgan D., Grapsa J., et al. Ventricular remodelling post-bariatric surgery: is the type of surgery relevant? A prospective study with 3D speckle tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov;15(11):1256-62. DOI:10.1093/ehjci/jeu116.

About the Author:

Sofia V. Miklishanskaya – MD, PhD, Assistant, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Lilia V. Solomasova – Senior Laboratory Assistant, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Nicolai A. Mazur – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Миклишанская Софья Владимировна – к.м.н., ассистент, кафедра кардиологии, РМАНПО
Соломасова Лилия Владимировна – старший лаборант, кафедра кардиологии, РМАНПО
Мазур Николай Алексеевич – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии, РМАНПО

Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии

Олег Валерьевич Сапельников, Алексей Алексеевич Куликов*,
Дмитрий Игоревич Черкашин, Игорь Романович Гришин,
Ольга Андреевна Николаева, Ренат Сулейманович Акчурин

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца. Она диагностирована у более 33 миллионов людей во всем мире, и является главной причиной госпитализаций по поводу аритмий. ФП характеризуется быстрой и нерегулярной активацией предсердий без дискретных Р-волн при поверхностной электрокардиографии. Патофизиологические механизмы ФП очень сложные, включают в себя динамическое взаимодействие между многими звеньями, среди которых субстрат аритмии, триггеры и факторы, поддерживающие ее персистенцию. Исходя из этого, клинический поиск эффективных терапевтических мишеней должен быть направлен на весь процесс возникновения и прогрессирования заболевания: от первых пароксизмов до развития устойчивой постоянной формы ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ионные каналы, ремоделирование, «upstream» терапия.

Для цитирования: Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Николаева О.А., Акчурин Р.С. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):118-125. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-15

Atrial Fibrillation: Development Mechanisms, Approaches and Prospects of Therapy

Oleg V. Sapelnikov, Aleksei A. Kulikov*, Dmitry I. Cherkashin, Igor R. Grishin, Olga A. Nikolaeva, Renat S. Akchurin
National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya 15a, Moscow, 121552 Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. It is diagnosed in more than 33 million people worldwide and is the leading cause of hospitalization for arrhythmias. AF is characterized by fast and irregular atrial activation without discrete P-waves at a surface electrocardiography. AF pathophysiological mechanisms are very complex and include the dynamic interaction between arrhythmia substrate and triggers. Consequently, the clinical search for effective therapeutic targets should include the entire process of the onset and progression of the disease: from the first paroxysms to the development of a stable permanent form of AF.

Keywords: atrial fibrillation, ion channels, remodeling, upstream therapy.

For citation: Sapelnikov O.V., Kulikov A.A., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S. Atrial Fibrillation: Development Mechanisms, Approaches and Prospects of Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):118-125. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-15

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

Ионные каналы, электрическое ремоделирование и прогрессирование фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) обычно начинается с пароксизмальной формы, для которой характерно спонтанное купирование в течение 48 ч. У некоторых пациентов пароксизмальная форма ФП может сохраняться неограниченно долго, но у значительного числа (~40%) она прогрессирует в постоянную форму в течение 10 лет [1,2]. Длительное персистенция ФП приводит к ремоделированию миокарда, которое включает в себя структурные, ионные и механические изменения, способствующие индукции, поддержанию и дальнейшему прогрессированию этой аритмии [3].

Электрическое ремоделирование, проявляющееся укорочением предсердного потенциала действия и рефрактерности и потерей адаптации потенциала действия к частотным изменениям, как известно, развивается в течение первых нескольких суток персистенции ФП [4] и способствует прогрессивному увеличению продолжительности ее эпизодов («ФП порождает ФП»). Некоторые модификации ионных каналов, лежащие в основе таких электрических изменений, были описаны в моделях на животных и людях [5,6].

Однако до недавнего времени попыток определить, каким путем идет взаимодействие этих изменений, приводящее к последовательному прогрессированию ФП, *in vivo* не проводилось. Структурное ремоделирование на клеточном и тканевом уровнях способствует нарушениям внутрипредсердной проводимости и увеличению восприимчивости к ФП, но его роль в

Received/Поступила: 25.02.2019

Accepted/Принята в печать: 15.10.2019

прогрессии от пароксизмальной к постоянной форме ФП также остается неизвестной. Таким образом, при ФП механическая функция предсердий значительно изменена, наблюдаются снижение сократимости и электромеханическая диссоциация.

Результаты недавних исследований с использованием клинически релевантной модели овец показали, что во время интермиттирующей тахистимуляции правого предсердия выросла не только продолжительность эпизодов ФП, как и ожидалось, но также доминирующая частота возбуждения (ДЧ) постепенно увеличивалась в течение 2-недельного периода в левом и правом предсердиях, пока не стабилизировалась в срок, совпадающий с началом персистирующей формы ФП [7]. После этого ДЧ оставались стабильными в течение 12 мес наблюдения. Как увеличение продолжительности пароксизмов ФП, так и выросшие ДЧ были связаны со понижением активности ионных каналов I_{CaL} и I_{Na} и повышением активности I_{K1} наряду с соответствующими изменениями в экспрессии генов и ионных каналах белковых субъединиц.

Структурное ремоделирование в виде клеточной гипертрофии, дилатации предсердий и интерстициального фиброза также развивается в процессе стабилизации ФП [7].

Выводы, сходные с вышеуказанными, продемонстрировали и другие исследования: многочисленные транскрипционные изменения в экспрессии ионных каналов [8], в том числе, активация *KCNJ2* и *KCNJ4* (кодирующие Kir2.1 и Kir2.3 субъединицы, соответственно, способствующие повышению активности I_{K1}) и подавление *CACNA1C* (кодирующий α -субъединицу I_{CaL}), *CACNB2* (β -субъединицу I_{CaL}) [8] и *CACNA1D*, который является специфичным для предсердий, и его отсутствие у мышей приводит к нарушению гомеостаза кальция и повышению подверженности ФП [9]. Таким образом, прогрессивное ремоделирование, связанное с ФП, приводит к увеличению ДЧ на животной модели [7], и это также хорошо согласуется с наблюдением, что частота тахикардии обычно выше у пациентов с персистирующей формой ФП, чем с пароксизмальной [10]. Персистирование ФП приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, уменьшая длину циркулирующего электрического фронта, что облегчает ускорение и стабилизацию устойчивого ри-энтри. Основными детерминантами укорочения ПД являются снижение I_{CaL} и увеличение I_{K1} [7].

Ремоделирование и «upstream» терапия в фибрилляции предсердий

Различные патологии, такие как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца среди прочего могут

способствовать ремоделированию предсердий, как электрофизиологически, так и структурно.

В этом контексте «upstream» терапия направлена на ремоделирование предсердий и/или факторы, его провоцирующие. Более конкретно, одним из наиболее актуальных подходов в рамках «upstream» терапии является контроль развития фиброза предсердий.

Большая часть научных данных посвящена ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таким как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Стимуляция рецепторов ангиотензина II повышает никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза 2-зависимое образование активных форм кислорода [11], вызывая окислительный стресс и воспаление. Кроме того, ангиотензин II активирует внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к активации митоген-активируемой протеинкиназы, вызывающей гипертрофию кардиомиоцитов, апоптоз и пролиферацию фибробластов. Все это ведет к прогрессированию заболевания, потенцированному высокими концентрациями ангиотензина II у пациентов с ФП.

Активация минералокортикоидных рецепторов способствует фиброзу ремоделированию предсердий. По результатам исследования на клетках, выделенных из биоптатов ушек левого предсердия, было показано, что повышение концентрации фермента 11 β -HSD2 приводит к увеличению концентрации профиброзных медиаторов и синтезу коллагена. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов BR-4628 и спиронолактон предотвращали эти изменения. Следовательно, ингибирование минералокортикоидных рецепторов может представлять собой потенциальную фармакологическую мишень для предотвращения фиброзного ремоделирования миокарда предсердий [12].

С механистической точки зрения недавние экспериментальные результаты ясно показывают, что антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) эплеренон значительно уменьшает структурное ремоделирование при переходе на постоянную форму ФП [13]. Животные, получавшие эплеренон, имели значительно меньший размер предсердий и менее выраженные клеточную гипертрофию и фиброз, чем группа плацебо. Размер левого предсердия является важным фактором, определяющим клиническое течение ФП [13]. Клинический опыт показывает, что расширение предсердий приводит к более высокой вероятности индукции и персистированию фибрилляторной активности [14]. Гипертрофия кардиомиоцитов также была снижена при приеме эплеренона. Данные согласуются с исследованиями на мышинной модели хронической перегрузки давлением или инфаркта мио-

карда, в которой делеция или инактивация гена минералокортикоидных рецепторов снижала дилатацию левого желудочка, гипертрофию сердца и развитие хронической сердечной недостаточности, тогда как повышенная экспрессия минералокортикоидных рецепторов в кардиомиоцитах индуцировала ремоделирование желудочков, развитие сердечной недостаточности и появление проаритмогенных эффектов [15].

Результаты нескольких ретроспективных исследований на базе клинических испытаний предполагают благотворное влияние ингибирования РААС в профилактике ФП, особенно у пациентов с желудочковой гипертрофией или желудочковой дисфункцией. Кроме того, в ходе исследования EMPHASIS-HF рандомизировано изучалось 2743 пациента с хронической сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) и функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA $\geq$ II. Пациенты были разделены на группы, получавшие эплеренон или плацебо, основной целью было проанализировать частоту возникновения впервые выявленных случаев ФП во время наблюдения. Исследователи наблюдали статистически значимо более редкое появление ФП в группе, рандомизированной по эплеренону (2,7% против 4,5%) [16]. Эти данные согласуются с недавним метаанализом, включавшим 14 исследований (пять рандомизированных клинических испытаний и девять наблюдательных исследований) и 5332 пациента, из которых 2397 получили АМКР (эплеренон или спиронолактон). Метаанализ показал, что частота возникновения ФП в этой группе была значительно ниже по сравнению с пациентами, которые не получали лечения (8,5% и 18,6%, соответственно). Хотя изучение конкретных механизмов и не было целью работы, большое значение могут иметь ингибирование развития фиброза и структурного ремоделирования предсердий, как это было продемонстрировано в животной модели персистирующей ФП [13].

Подтверждает вышеуказанные выводы и исследование RACE-3 [17], чьи результаты были представлены на Европейском конгрессе общества кардиологов в августе 2017 г. Исследование включало пациентов с легкой до умеренной степенями хронической сердечной недостаточности с анамнезом менее 1 года и персистирующей формой ФП с анамнезом менее 5 лет и продолжительностью персистирования < 6 мес, которые были отобраны для электрической кардиоверсии. Пациенты были рандомизированы на группы интенсивного лечения от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и «upstream» терапии и получавших традиционную терапию. «Upstream» терапия включала статины, иАПФ или БРА, АМКР и дополнительную программу реабилитации сердца в

течение 11 нед. Основным результатом исследования было то, что 75% пациентов в группе интенсивного лечения сохраняли синусовый ритм в течение года наблюдения (включая результаты мониторингирования электрокардиографии [ЭКГ] по Холтеру в течение 7 дней) по сравнению с 63% в группе традиционного лечения. Примечательно, что не было разницы в применении антиаритмических препаратов или количества электрических кардиоверсий между двумя группами. Результаты предполагают еще большее увеличение значения контроля субстрата и сопутствующих заболеваний в профилактике рецидивов ФП. Следует отметить, что наибольшие различия между группами наблюдались в случае терапии с АМКР (85% против 4%, в группах интенсивной и обычной терапии, соответственно), которая подчеркивает их важную роль в профилактике ФП у пациентов с очевидным структурным субстратом.

Другие исследования, такие как GISSI-AF, продемонстрировали противоречивые данные, так как валсартан не снижает заболеваемость ФП при вторичной профилактике. Тем не менее, важно учитывать, что половина пациентов в обеих группах получала терапию иАПФ (смешанную терапию не посчитали препятствующим фактором), и у пациентов была хорошая фракция выброса левого желудочка и, следовательно, небольшой структурный субстрат и меньшее влияние факторов, вызывающих фиброз [18].

Результаты недавнего исследования показали, что сывороточный уровень профибротического белка галектина-3 (Gal-3) выше у пациентов с персистирующей, чем с пароксизмальной формой ФП, и что Gal-3 у некоторых пациентов является независимым предиктором рецидива тахикардии после однократной процедуры абляции [19]. Кроме того, «upstream» терапия, нацеленная на Gal-3, с использованием относительно низкой внутривенной дозы галактоманнана GM-CT-01 снижает как структурное, так и электрофизиологическое ремоделирование предсердий, а также тяжесть клинического течения аритмии в овечьей модели персистирующей формы ФП [20]. Однако ингибирование Gal-3 не позволяет поддерживать синусовый ритм в долгосрочной перспективе. Тем не менее, результаты исследования предоставили твердое подтверждение концепции профилактической «upstream» терапии ФП. Предложенная методика – стимулирование транскрипции генов с помощью цитокин-опосредованных сигнальных путей [21] может представлять собой лишь одну из потенциальных целей для предотвращения любого структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий и персистирования ФП.

Гораздо меньше свидетельств существует в поддержку таких методов лечения, как применение по-

линенасыщенных омега-3 жирных кислот или ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины). Пищевая добавка с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами может играть роль в профилактике ФП у пациентов с выраженным структурным субстратом и признаками ремоделирования предсердий, с высоким уровнем циркулирующих воспалительных биомаркеров и в контексте низкого уровня собственных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [22]. В отношении статинов данные мета-анализа позволяют предположить, что статины могут способствовать профилактике ФП в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств на сердце [23].

Ни одно из медикаментозных средств, входящих в состав «upstream» терапии, на сегодняшний день не имеет конкретного определения в качестве антиаритмического лечения ФП, но они широко используются в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, многие из которых (например, гипертония) зачастую связаны с ФП.

Нефармакологические мишени: ожирение, адипоз и воспаление при фибрилляции предсердий

«Upstream» терапия включает не только фармакологические средства, но также и коррекцию модифицируемых факторов, таких как контроль веса тела, лечение обструктивного апноэ сна, а также лечение и контроль местных и системных воспалительных процессов, которые действуют в качестве структурного или функционального субстрата ФП. Таким образом, ожирение является известным фактором риска развития ФП; повышенный индекс массы тела, наличие метаболического синдрома и окружности талии более 104 см были определены как прогностические факторы развития ФП [23]. Современные данные рандомизированных клинических исследований показывают, что снижение веса коррелирует со снижением частоты рецидивов ФП, а также тяжести симптомов и продолжительности пароксизмов [24]. Поэтому практика умеренной физической активности и контроля чрезмерного увеличения веса представляет собой превентивную стратегию профилактики ФП, а также возникновения рецидивов после первого эпизода, что подтверждается результатами исследования CARDIO-FIT [25].

Жировая ткань сердца состоит из эпикардального жира, покрывающего эпикард, и перикардального жира, расположенного между листками перикарда. При нормальных условиях эпикардальная жировая ткань обеспечивает биохимическую, механическую и тепловую защиту миокарда [26]. Однако при патологических состояниях эпикардальный жир может ло-

кально влиять на миокард, и последние исследования предполагают, что, в дополнение к системному ожирению, объем перикардального жира, и особенно того, что перекрывает предсердия, может представлять собой еще более важный фактор риска развития ФП. Результаты многих исследований, в том числе, Фремингемского Исследования Сердца, показали корреляцию между количеством жировой ткани, скапливающейся вокруг предсердий и риском развития ФП [27]. Кроме того, эпикардальный жир связан с тяжестью течения ФП и исходами катетерной абляции [28]. Тем не менее, конкретные механизмы, связывающие ФП и жировую ткань, до сих пор не выяснены.

Жировая ткань является богатым источником свободных жирных кислот (СЖК), кроме того, она может секретировать множество провоспалительных цитокинов, которые могут свободно диффундировать в соседний миокард. Например, секрет эпикардальной жировой ткани может вызывать фиброз предсердий – эффект, который опосредован активинем А [29]. Эпикардальное ожирение и уровень СЖК в плазме при ФП повышены. Было показано, что СЖК разрушают тубулярную архитектуру и ремоделируют свойства мембранных ионных токов в кардиомиоцитах предсердий овец, что может объяснять их проаритмогенные эффекты [30]. Связь между жировой тканью и тканью миокарда была продемонстрирована рядом наблюдений, показавших, что частая предсердная стимуляция или ФП индуцируют экспрессию нескольких генов, способных регулировать накопление жировой ткани [31]. Жировая ткань также может проникать в миокард и способствовать его функциональной дезорганизации, как описано в случае правого желудочка [32]. Воспалительные процессы в предсердной ткани способствуют аритмогенному ремоделированию и могут быть мишенью антиаритмической терапии. Кортикостероиды обладают сильным противовоспалительным эффектом, и было показано, что они эффективны при ФП у животных и в клинических исследованиях на человеке, но потенциальные побочные эффекты сильно ограничивают их применение, особенно в долгосрочной перспективе.

Фибрилляция предсердий и апноэ сна

Предсердные аритмии, включая ФП, широко распространены у пациентов с обструктивным апноэ сна от умеренной до тяжелой степени, которое является независимым фактором риска развития ФП. Задействованные механизмы включают гипоксию, гиперкапнию, увеличение предсердного внутриполостного давления, само воспаление и отрицательное внутригрудное давление во время инспираторного усилия. Особенно примечательно, что терапия с созданием непрерывного положительного давления в дыхатель-

ных путях во время сна (CPAP-терапия; Continuous Positive Airways Pressure) снижает или даже устраняет рецидивы предсердных аритмий, в том числе и ФП [33].

Идентификация и влияние на ключевые динамические факторы

Для ФП характерна клиническая нестабильность, когда эпизоды синусового ритма перемежаются с периодами аритмии. У большинства пациентов развитие ФП носит прогрессирующий характер, с более частыми и продолжительными пароксизмами, которые становятся все труднее и труднее купировать. При этом скорость прогрессирования сильно варьируется от пациента к пациенту [12]. Начало и конец пароксизмов ФП, вероятно, связаны с динамическими факторами, которые определяют и их индукцию. Лучшее понимание ключевых динамических факторов, способствующих индукции и купированию ФП, может привести к новым возможностям для ее эффективного долгосрочного контроля.

Электрофизиологические параметры предсердий также зависят от концентрации сывороточных электролитов, которые могут варьироваться от нескольких мин до нескольких час, потенциально вызывая индукцию ФП, например, во время гемодиализа [34]. Внеклеточный калий активно влияет на электрофизиологические параметры предсердий: как гипокалиемия [35], так и гиперкалиемия [36] связаны с повышенным риском развития ФП. Точно так же использование препаратов магния после операционных вмешательств было связано с повышенным риском индукции ФП [36]. Точные механизмы влияния электролитных нарушений на развитие ФП остаются не до конца понятными, но гипокалиемия и гипонатриемия способствуют развитию областей поздних деполяризаций в легочных венах [37]. Использование препаратов глюкозы, даже при отсутствии нарушений ее метаболизма, также может влиять на реполяризацию [38] и потенциально создавать субстрат для re-entry. Ишемическая болезнь сердца является еще одним установленным фактором риска, острая ишемия предсердий в течение нескольких мин вызывает выраженное замедление проводимости, способствуя стабилизации фронта re-entry ФП [39,40].

Описано, что вероятность индукции ФП имеет циркадный характер, с пиками рано утром и поздно днем-ранним вечером [41,42]. Схожим образом проявляет себя эктопическая активность предсердий с пиками во второй половине дня [43]. Эти данные позволяют предполагать, что суточные колебания вегетативного тонуса способствуют эктопической активности, индуцирующей ФП [44,45]. Также известна циркадная изменчивость в экспрессии ионных каналов [46,47] –

интригующий, плохо изученный феномен. Воспаление также является хорошо известным триггером ФП [48]. Клинически маркеры воспаления сопровождают возникновение послеоперационной ФП, они повышены у пациентов с диагностированной ФП и предсказывают возникновение ФП по данным некоторых исследований [49,50].

Аналогичным образом исследования на животных показали, что фронты re-entry, ответственные за индукцию послеоперационных ФП, зависят от степени воспаления, и что противовоспалительная терапия уменьшает частоту послеоперационных ФП и тахистолического ремоделирования предсердий [51]. В краткосрочной перспективе воспаление может способствовать развитию ФП из-за оксидативного стресса и Ca^{2+} -зависимой триггерной активности, тогда как сохраняющееся в течение нескольких дней-недели воспаление способствует электрическому и структурному ремоделированию [52].

Также важна потенциальная роль половых гормонов, которые, как известно, влияют на электрофизиологические параметры сердца и аритмогенез [53]. Концентрация сывороточного эстрогена обратно пропорционально связана с количеством и продолжительностью эпизодов суправентрикулярных тахикардий у женщин [54] и влияет на длительность интервала QT путем контроля *KCNH2* [55]. Наблюдаются сезонные колебания заболеваемости ФП, с более низкой частотой встречаемости летом и более высокой – осенью или зимой [56]. В зависимости от температуры изменяется резистентность сосудистой стенки, что приводит к изменению артериального давления и активности автономной нервной системы. Имеет значение циркадное изменение экспрессии ионных каналов при условии меньшего дневного света [56], но точные механизмы остаются неизвестными.

Современные методы исследования ФП привели к более полному пониманию механизмов, лежащих в ее основе, что позволило выявить новые терапевтические подходы, такие как модуляция специфических предсердных ионных каналов, рецепторов коннексинов и рианодина, предотвращение ремоделирования и внутриклеточных молекулярных процессов, ведущих к возникновению аритмий.

Другие многообещающие современные подходы основаны на применении микроРНК, генной терапии, открытии новых патофизиологических механизмов ФП и разработки генной технологии.

Недавние исследования метаболических и протеомных процессов показали значительные изменения метаболизма при ФП [57]. Были выявлены нарушения митохондриальной функции, утилизации глюкозы, повышение окисления жирных кислот в предсердии пациентов с ФП и при экспериментальной ФП [57]. Сле-

довательно, модуляция селективных метаболических путей может дать новые возможности в лечении ФП.

Понижение уровня предсердной микроРНК-21 подавляет предсердный фиброз и развитие ФП на экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс [58], показывая, что микроРНК-21 является важной сигнальной молекулой, входящей в субстрат ФП, и потенциальной терапевтической мишенью [58]. Понижение уровня эндогенной микроРНК-26, подобное которому происходит при ФП у людей, способствовало развитию ФП на экспериментальной модели у мышей, в то время как аденовирус-опосредованная гиперэкспрессия микроРНК-26 уменьшала выраженность ФП [59]. В нескольких работах было показано, что достаточно большое число микроРНК играет значительную патофизиологическую роль при ФП [60,61].

Генная терапия является многообещающим таргетным подходом в лечении ФП, так как позволяет воздействовать на специфические молекулярные мишени. В первой генной терапии при ФП была использована доминант-негативная мутация канала *KCNH2* [62]. В последующих работах были использованы гены коннексинов 40 и 43 [63], такая генная терапия позволила улучшить скорость проведения и прервать индуцирующее ФП re-entry [64].

Предотвращение апоптоза клеток предсердий с помощью малых интерферирующих РНК к каспазе 3 подавляет апоптоз и задерживает начало ФП, не влияя на предсердный фиброз [65].

Для применения в кардиальной генной таргетной терапии были разработаны аденовирусные векторы с целью продолжительной экспрессии относительно небольших кардиальных генов [66]. В клинических исследованиях были получены положительные результаты, которые были подтверждены в рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях [67], но для оценки точного терапевтического значения необходимы дальнейшие исследования.

Другие потенциальные новые подходы связаны с разработкой молекул, способных специфически взаимодействовать с внутриклеточными мишенями. Недавняя работа показала, что рецепторные системы, связанные с G-белком, могут быть локализованы в ядрах кардиальных клеток, где они специфически модулируют экспрессию генов в ответ на интракринные сигналы [68]. Внутриклеточная сигнальная система ангиотензина II в предсердных фибробластах специфически

регулирует секрецию коллагена и пролиферацию фибробластов при ФП, связанной с сердечной недостаточностью [69]. Последние технологические разработки привели к созданию лигандов, которые, будучи активированы внутриклеточно, специфически блокируют интракринные сигнальные пути, и могут представлять собой уникальные эффективные препараты для применения в молекулярной сердечно-сосудистой терапии [70].

Суммируя сказанное, для клинициста ФП является сложной движущейся мишенью, характеризующейся динамическим изменением субстрата и триггеров по разным временным срокам и по различным механизмам. В настоящее время наше понимание динамических факторов, которые опосредуют риск развития ФП, основано на ассоциациях и клинических наблюдениях, с ограниченным объемом информации о базовых механизмах. Характеристика этих динамических факторов, их взаимодействия, механистическая основа и актуальность для разных подгрупп пациентов с ФП представляют большой интерес для будущих исследований. Необходимы также исследования с целью разработки методов, предупреждающих прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к персистирующей и постоянной [71].

Заключение

Распространенность ФП быстро увеличивается, как и бремя нагрузки на здравоохранение во всем мире, что требует срочного увеличения инвестиций в исследования в научной сфере и фармакологической промышленности. Необходим значительный прогресс в клинической науке и расширение понимания механизмов ФП для разработки новых подходов к медикаментозной терапии, в том числе – создание прогностических биологических и вычислительных моделей, выявление надежных биомаркеров для стратификации пациентов и в качестве конечных точек клинических испытаний, предотвращение проаритмогенных эффектов путем контроля регуляторных путей ремоделирования предсердий.

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. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Padfield G.J., Steinberg C., Swampillai J. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):801-7. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.01.038.
3. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(6):475-84. DOI:10.1016/j.tcm.2014.12.015.
4. de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaet R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):725-31. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
5. Voigt N., Trausch A., Knaut M., et al. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(5):472-80. DOI:10.1161/CIRCEP.110.954636.
6. Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483-99. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
7. Martins R.P., Kaur K., Hwang E., et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(14):1472-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.
8. Deshmukh A., Barnard J., Sun H., et al. Left atrial transcriptional changes associated with atrial fibrillation susceptibility and persistence. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):32-41. DOI:10.1161/CIRCEP.114.001632.
9. Mancarella S., Yue Y., Karnabi E., et al. Impaired Ca²⁺ homeostasis is associated with atrial fibrillation in the alpha1D L-type Ca²⁺ channel KO mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(5):H2017-24. DOI:10.1152/ajpheart.00537.2008.
10. Sanders P., Berenfeld O., Hocini M., et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112(6):789-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517011.
11. Matsushima S., Tsutsui H., Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(5):202-5. DOI:10.1016/j.tcm.2014.03.003.
12. Lavall D., Selzer C., Schuster P., et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J Biol Chem*. 2014;289(10):6656-68. DOI:10.1074/jbc.M113.519256.
13. Takemoto Y., Ramirez R.J., Kaur K., et al. Eplerenone reduces atrial fibrillation burden without preventing atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2893-2905. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.014.
14. Pandit S.V., Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res*. 2013;112(5):849-62. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.300158.
15. Fracarrolo D., Berger S., Galuppo P., et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123(4):400-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983023.
16. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492.
17. Rienstra M., Hobbelt A.H., Alings M., Tijssen J.G.P., et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-2996. DOI:10.1093/eurheartj/ehv739.
18. GISSI-AF Investigators, Disertori M., Latini R., Barlera S., Franzosi M.G., et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1606-17. DOI:10.1056/NEJMoa0805710.
19. Takemoto Y., Slough D.P., Meinke G., et al. Structural basis for the antiarrhythmic blockade of a potassium channel with a small molecule. *FASEB J*. 2018;32(4):1778-93. DOI:10.1096/fj.201700349R.
20. Takemoto Y., Ramirez R.J., Yokokawa M., et al. Galectin-3 regulates atrial fibrillation remodeling and predicts catheter ablation outcomes. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1(3):143-54.
21. Mackinnon A.C., Gibbons M.A., Farnworth S.L., et al. Regulation of transforming growth factor-β1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(5):537-46. DOI:10.1164/rccm.201106-0965OC.
22. Salvador-Montañés O., Gómez-Gallanti A., Garofalo D., et al. Polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation: looking for the proper candidates. *Front Physiol*. 2012;3:370. DOI:10.3389/fphys.2012.00370.
23. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S., et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(1):17-26. DOI:10.1093/ejcts/ezt181.
24. Zhang X., Zhang S., Li Y., et al. Association of obesity and atrial fibrillation among middle-aged and elderly Chinese. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(11):1318-25. DOI:10.1038/ijo.2009.157.
25. Abed H.S., Wittert G.A., Leong D.P., et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050-60. DOI:10.1001/jama.2013.280521.
26. Pathak R.K., Elliott A., Middeldorp M.E., et al. Impact of CARDIO respiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):985-96. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.488.
27. Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(11):450-7. DOI:10.1016/j.tem.2011.07.003.
28. Haemers P., Hamdi H., Guedj K., et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehv625.
29. Wong C.X., Abed H.S., Molaee P., et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1745-51. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.045.
30. O'Connell R.P., Musa H., Gomez M.S., et al. Free fatty acid effects on the atrial myocardium: membrane ionic currents are remodeled by the disruption of T-tubular architecture. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133052. DOI:10.1371/journal.pone.0133052.
31. Chilukoti R.K., Giese A., Malenke W., et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipocyte-related gene expression in the atria. *Int J Cardiol*. 2015;187:604-13. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.072.
32. Poulipoulos J., Chik W.W., Kanthan A., et al. Intramyocardial adiposity after myocardial infarction: new implications of a substrate for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2013;128(21):2296-308. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002238.
33. Filgueiras-Rama D., Arias M.A., Iniesta A., et al. Atrial arrhythmias in obstructive sleep apnea: underlying mechanisms and implications in the clinical setting. *Pulm Med*. 2013;2013:426758. DOI:10.1155/2013/426758.
34. Genovesi S., Dossi C., Viganò M.R., et al. Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace*. 2008;10:771-7. DOI:10.1093/europace/eun028.
35. Krijthe B.P., Heeringa J., Kors J.A., et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:5411-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.08.048.
36. Lancaster T.S., Schill M.R., Greenberg J.W., et al. Potassium and magnesium supplementation do not protect against atrial fibrillation after cardiac operation: a time-matched analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:1181-8. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2016.06.066.
37. Lu Y.Y., Cheng C.C., Chen Y.C., et al. Electrolyte disturbances differentially regulate sinoatrial node and pulmonary vein electrical activity: a contribution to hypokalemia- or hyponatremia-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13:781-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.12.005.
38. Hyltén-Cavallius L., Iepson E.W., Christiansen M., et al. Glucose ingestion causes cardiac repolarization disturbances in type 1 long QT syndrome patients and healthy subjects. *Heart Rhythm*. 2017;14:1165-70. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.04.018.
39. Sinno H., Derakhchan K., Libersan D., et al. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation*. 2003;107:1930-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000058743.15215.03.
40. Álvarez-García J., Vives-Borrás M., Gomis P., et al. Electrophysiological effects of selective atrial coronary artery occlusion in humans. *Circulation*. 2016;133:2235-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021700.
41. Viskin S., Golovner M., Malov N., et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J*. 1999;20:1429-34. DOI:10.1053/eurhj.1999.1632.
42. Gillis A.M., Connolly S.J., Dubuc M., et al. Atrial Pacing Peri-ablation for Prevention of Atrial Fibrillation Trial. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001;87:794-8, A8. DOI:10.1016/S0002-9149(00)01509-5.
43. Larsen B.S., Kumarathurai P., Nielsen O.W., Sajadieh A. The circadian variation of premature atrial contractions. *Europace*. 2016;18:1573-80. DOI:10.1093/europace/euv389.
44. Yamashita T., Murakawa Y., Sezaki K., et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1537-41. DOI:10.1161/01.cir.96.5.1537.
45. Mitchell A.R., Spurrell P.A., Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2003;146:902-7. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00405-8.
46. Yamashita T., Sekiguchi A., Iwasaki Y.K., et al. Circadian variation of cardiac K⁺ channel gene expression. *Circulation*. 2003;107:1917-22. DOI:10.1161/01.CIR.0000058752.79734.F0.
47. Jayaraj D., Haldar S.M., Wan X., et al. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. *Nature*. 2012;483:96-9. DOI:10.1038/nature10852.
48. Maesen B., Nijls J., Maessen J., et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012;14:159-74. DOI:10.1093/europace/eur208.
49. Harada M., Van Wagoner D.R., Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79:495-502. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0138.
50. Nortamo S., Ukkola O., Lepojärvi S., et al. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017;248:173-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.07.022.
51. Ishii Y., Schuessler R.B., Gaynor S.L., et al. Postoperative atrial fibrillation: the role of the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:1357-65. DOI:10.1016/j.jtcvs.2016.12.051.
52. Yao C., Scott L., Veleza T., et al. Enhanced activation of inflammation promotes atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;112:147. DOI:10.1016/j.jmcc.2017.07.051.
53. Ko D., Rahman F., Schnabel R.B., et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:321-32. DOI:10.1038/nrcardio.2016.45.
54. Rosano G.M., Leonardo F., Sarrel P.M., et al. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet*. 1996;347:786-8. DOI:10.1016/S0140-6736(96)90867-3.
55. Anneken L., Baumann S., Vigneault P., et al. Estradiol regulates human QT-interval: acceleration of cardiac repolarization by enhanced KCNH2 membrane trafficking. *Eur Heart J*. 2016;37:640-50. DOI:10.1093/eurheartj/ehv371.
56. Watanabe E., Kuno Y., Takasuga H., et al. Seasonal variation in paroxysmal atrial fibrillation documented by 24-hour Holter electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2007;4:27-31. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.09.030.

57. Harada M., Melka J., Sobue Y., Nattel S. Metabolic considerations in atrial fibrillation-mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Circ J.* 2017;81:1749-57. DOI:10.1253/circj.CJ-17-1058.161.
58. Cardin S., Guasch E., Luo X., et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:1027-35. DOI:10.1161/CIRCEP.112.973214.
59. Luo X., Pan Z., Shan H., et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2013;123:1939-51. DOI:10.1172/JCI62
60. Luo X., Yang B., Nattel S. MicroRNAs and atrial fibrillation: mechanisms and translational potential. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:80-90. DOI:10.1038/nrcardio.2014.178.
61. Van den Berg N.W.E., Kawasaki M., Berger W.R., et al. MicroRNAs in atrial fibrillation: from expression signatures to functional implications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:345-65. DOI:10.1007/s10557-017-6736-z.
62. Amit G., Kikuchi K., Greener I.D., et al. Selective molecular potassium channel blockade prevents atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;121:2263-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911156.
63. Bikou O., Thomas D., Trappe K., et al. Connexin 43 gene therapy prevents persistent atrial fibrillation in a porcine model. *Cardiovasc Res.* 2011;92:218-25. DOI:10.1093/cvr/cvr209.
64. Igarashi T., Finet J.E., Takeuchi A., et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;125:216-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053272.
65. Trappe K., Thomas D., Bikou O., et al. A. Suppression of persistent atrial fibrillation by genetic knock-down of caspase 3: a pre-clinical pilot study. *Eur Heart J.* 2013;34:147-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehz69.
66. Hammoudi N., Ishikawa K., Hajjar R. J. Adeno-associated virus-mediated gene therapy in cardiovascular disease. *Curr OpinCardiol.* 2015;30:228-34. DOI:10.1097/HCO.000000000000159.
67. Greenberg B., Butler J., Felker G.M., et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387:1178-86. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00082-9.
68. Tadevosyan A., Vaniotis G., Allen B.G., et al. G protein-coupled receptor signalling in the cardiac nuclear membrane: evidence and possible roles in physiological and pathophysiological function. *J Physiol.* 2012;590:1313-30. DOI:10.1113/jphysiol.2011.222794.
69. Tadevosyan A., Xiao J., Surinkaew S., et al. Intracellular angiotensinII interacts with nuclear angiotensin receptors in cardiac fibroblasts and regulates RNA synthesis, cell proliferation, and collagen secretion. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004965. DOI:10.1161/JAHA.116.004965.
70. Audet N., Dabouz R., Allen B.G., Hebert T.E. Nucleoligands-repurposing GPCR ligands to modulate nuclear-localized GPCRs in the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;71(4):193-204. DOI:10.1097/FJC.0000000000000535.
71. Kanorsky S.G. Antiarrhythmic therapy in patients with a paroxysmal and persistent form of atrial fibrillation, determining an achievable goal and evaluating available funds. *Kardiologija.* 2014;2:70-4 (In Russ.) [Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий, определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. *Кардиология.* 2014;2:70-4].

About the Author:

Oleg V. Sapelnikov – MD, PhD, Head of Laboratory of Interventional Treatment of Heart Rhythm Disorders, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Aleksey A. Kulikov – Junior Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Igor R. Grishin – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Dmitry I. Cherkashin – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Olga A. Nikolaeva – Junior Researcher, Laboratory of Interventional Treatment of Heart Rhythm Disorders, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Renat S. Akchurin – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Cardiovascular Surgery, Deputy Director General for Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Сапельников Олег Валерьевич – д.м.н., руководитель лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Куликов Алексей Алексеевич – м.н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Гришин Игорь Романович – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Черкашин Дмитрий Игоревич – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Николаева Ольга Андреевна – м.н.с., лаборатория хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Акчурин Ренат Сулейманович – д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, зам. генерального директора по хирургии, НМИЦ кардиологии

Многообразие современных методов измерения артериального давления и Рекомендации Европейского общества гипертензии 2018 года

Владимир Михайлович Горбунов, Елена Юрьевна Федорова*,
Елена Вячеславовна Платонова

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

Последние годы ознаменовались выходом новых международных рекомендаций по артериальной гипертензии. Рекомендации АНА (2017) и ESC (2018) совпадают по многим принципиальным позициям, однако содержат расхождения по вопросам методологии измерения артериального давления (АД). В статье предпринята попытка объяснения позиции рекомендаций ESC (консерватизм в отношении пороговых значений АД и более широкое использование амбулаторных методов измерения АД). По мнению авторов причина заключается в появлении и относительно широком использовании нового метода автоматического офисного измерения АД (АОБП). Применение АОБП, с одной стороны, поставило под сомнение достоверность результатов исследования SPRINT, на котором в значительной степени базируются рекомендации АНА, с другой – «размыло» понятие «традиционное офисное измерение АД».

Таким образом, следует четко представлять возникшее в настоящее время многообразие методов измерения АД и знать пороговые значения для каждого из них, указанные в рекомендациях. Необходимо тщательно подходить к процедуре офисного измерения АД. Весьма желательно на всех этапах ведения каждого больного артериальной гипертензией (диагностика, подбор антигипертензивной терапии, динамическое наблюдение) использовать измерения АД вне клиники.

Ключевые слова: гипертензия, рекомендации, артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, автоматическое офисное измерение артериального давления.

Для цитирования: Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Многообразие современных методов измерения артериального давления и Рекомендации Европейского общества гипертензии 2018 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):126-132. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-10

Multiple Modern Methods of Blood Pressure Measurement and the 2018 European Society of Hypertension Guidelines

Vladimir M. Gorbunov, Elena Y. Fedorova*, Elena V. Platonova

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

The new international guidelines on hypertension management have been issued in the past few years. The AHA (2017) and ESH (2018) Guidelines are similar in many key aspects. However, they differ substantially in the area of blood pressure (BP) measurement methodology. In this article, we aim to explain the ESC Guidelines position, specifically the conservative BP thresholds and a wider use of ambulatory BP measurement methods. In our opinion, the main reason behind this position is the introduction and a relatively widespread use of automatic office BP measurement (AOBP). On one hand, this method has questioned the results of the SPRINT trial – the key evidence source for the AHA Guidelines. On the other hand, AOBP has challenged the concept of “traditional office BP measurement”.

Therefore, it is important to be aware of the current multiplicity of BP measurement methods and respective threshold values recommended for each method. It is essential to perform the office BP measurement correctly and thoroughly. Throughout all stages of the hypertensive patient management (diagnosis, antihypertensive treatment choice, and long-term observation), the use of out-of-clinic BP measurement is strongly advisable.

Keywords: hypertension, guidelines, blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, automated office blood pressure.

For citation: Gorbunov V.M., Fedorova E.Y., Platonova E.V. Multiple Modern Methods of Blood Pressure Measurement and the 2018 European Society of Hypertension Guidelines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):126-132. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-10

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): f3011@yandex.ru

Введение

Примерно с начала XXI века все большую роль в теории и практике медицины начинают играть международные и национальные рекомендации. 2017-2018 гг. ознаменовались выходом новых рекомендаций: American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [1] и более поздних – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) [2]. Сравнительная характеристика двух документов послужила темой нескольких публикаций.

Особенно важным для отечественного читателя представляется «Меморандум экспертов Российского кардиологического общества...» [3]. Основной вывод данной публикации – «при детальном анализе рекомендаций очевидно их единство по принципиальным позициям». Нам, однако, представляется, что все же налицо достаточно значительные различия, связанные с отношением к методике измерения артериального давления АД.

Как известно, применительно к артериальной гипертензии (АГ) можно условно выделить два типа рекомендаций: первые носят универсальный характер и отражают все основные вопросы ведения больных,

Received/Поступила: 20.06.2019

Accepted/Принята в печать: 13.09.2019

вторые посвящены конкретным методам измерения АД. Разумеется, рекомендации первого типа также уделяют значительное внимание вопросам измерения АД, однако вторые содержат значительно более детальную информацию, в том числе, спорные вопросы и сведения о показателях АД, не имеющих пока «прикладного» значения.

До недавнего времени специальные рекомендации были посвящены двум основным методам амбулаторного измерения АД: самоконтролю АД (СКАД) и суточному мониторингованию (СМАД) [4-8]. Уже в первом из этих документов [4] была приведена сравнительная характеристика офисных измерений СМАД и СКАД, ставшая своеобразной «классикой» гипертензиологии и сформировавшая представление о трех основных методах измерения АД.

Ситуация изменилась в последние годы. В рекомендациях коллектива авторитетных специалистов 2016 г. [9] можно видеть уже более детальную классификацию: раздел, посвященный СКАД, содержит сведения о телемониторинге (рассмотрение этого вопроса не входит в задачи статьи); раздел «офисное измерение» включает специальный параграф «автоматическое офисное измерение» (АОБР). Необходимо отметить, что метод АОВР получил в последнее время значительное распространение, особенно в США и Канаде. Суть АОВР состоит в следующем: «...пациент должен находиться в спокойной обстановке. Измерения проводятся в положении сидя (без специального периода отдыха). Устройство программируется на измерения с интервалами в 1-2 мин. Первое измерение производится в присутствии медицинского работника,

который проверяет положение манжеты и валидность результата. После этого пациент остается один (период покоя), а затем прибор автоматически выполняет последующие измерения. Устройство автоматически отбрасывает первое измерение и усредняет последующие пять» [10].

В связи с распространением АОВР в современной практике, в работе G. Parati с соавт. [11] содержится сравнительная характеристика уже четырех методов измерения АД (табл. 1).

В принципе разработку нового метода измерения АД, уточняющего представление об его истинном уровне у пациента, можно было бы приветствовать, однако применение АОВР на практике создало неожиданные проблемы. Остановимся на двух из них.

Во-первых, в весьма примечательном исследовании SPRINT, в значительной степени повлиявшем на рекомендации ACC/АНА 2017 г. [1], АОВР, согласно [12], использовалось в качестве «традиционного» офисного измерения АД. Как известно, обоснованием «идеологии» исследования SPRINT послужили эпидемиологические данные о том, что линейная зависимость между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) сохраняется даже при значениях АД ниже традиционных диагностических значений [13]. Следовательно, целесообразным может быть достижение АД, существенно более низкого, чем традиционные пороговые уровни. Результаты немногочисленных исследований на эту тему дали противоречивые результаты. Напротив, в исследовании SPRINT были получены весьма убедительные доказательства в пользу снижения систолического АД

Table 1. Comparison of four methods of blood pressure measurement [adapted from 11]

Таблица 1. Сравнение четырех методов измерения АД [адаптировано из 11]

Характеристика	Офисное АД		СМАД	СКАД
	традиционное	автоматическое		
Приблизительное количество измерений	2-3	3-6	50-100	10-30 согласно стандартному протоколу
Участие исследователя	да	нет	нет	нет
Воспроизводимость	плохая	лучше традиционного	наилучшая	хорошая
Эффект белого халата	да	нет	нет	нет
Обучение пациентов	нет	нет	несложно	необходимо
Переносимость пациентами	хорошая	хорошая	иногда плохая	обычно хорошая
Улучшение вовлеченности и приверженности пациентов	нет	нет	нет	да
Ночное АД	нет	нет	да	нет
Доказательная база (Outcome evidence)	сильная	слабая	сильная	умеренная
Пороговый уровень АД	140/90	130-135/85*	24-часовое: 130/80 дневное: 135/85 ночное: 120/70	135/85*
Мониторинг лечения	да	да	да	да
Стоимость	низкая	низкая	высокая	низкая
*нуждается в уточнении				
АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование АД, СКАД – самоконтроль АД				

(САД) < 120 мм рт.ст. у специально отобранных пациентов с высоким риском ССО. Эффект был настолько разителен, что исследование было досрочно прекращено, когда средний срок наблюдения составил лишь 3,3 года (при запланированном сроке 5 лет).

Напомним, что в исследование SPRINT был включён 9361 больной с высоким риском ССО, но без диабета или инсульта в анамнезе, уровень клинического САД должен был быть ≥ 130 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы в две группы: контрольную группу стандартного лечения с целевым значением САД < 140 мм рт.ст. и интенсивного лечения с целевым значением > 120 мм рт.ст. В результате в группе «интенсивного» лечения наблюдали высокозначимое снижение общей смертности (на 27%) и ССО (на 25%) в сравнении с группой контроля. Первичная конечная точка включала инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, развитие сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Для дальнейшего изложения важно отметить, что в группе интенсивного наблюдения САД в среднем составило 121,4 мм рт.ст., в группе контроля – 136,2 мм рт.ст.

Разумеется, столь важные результаты подверглись подробному обсуждению, некоторые научно-клинические аргументы «за» и «против» приведены в нашей более ранней статье [15]. Однако в дальнейшем, после публикации, в которой методика измерения АД в исследовании SPRINT была описана более подробно [12], основная критика сосредоточилась именно на этом аспекте. Согласно описанию «измерения АД выполнялись автоматическим прибором в отсутствие медицинского персонала». Все центры исследования SPRINT использовали Omron 907, который программировался на 5-минутный перерыв, после чего выполнялось 3 измерения». По мнению авторов [12] «несоблюдение этих условий может с большой вероятностью привести к переоценке уровня АД». Однако это, в принципе, «благое» намерение привело к существенным методологическим последствиям, по-видимому, до конца не осознанным авторами. Фактически в исследовании SPRINT применялось не традиционное клиническое измерение, а АОВР – самостоятельный диагностический метод с особыми свойствами (в частности, для измерения АД в отсутствии медицинского персонала достаточно типичны «необычно» низкие показатели, что было отмечено еще в очень давних исследованиях) [16]. Таким образом, способ измерения АД в SPRINT существенно отличался от всех аналогичных исследований [17]. Как, в таком случае, сравнить полученные результаты, хотя бы косвенно?

Авторы критических работ об исследовании SPRINT использовали два основных способа:

1. Анализ разнообразных данных, относящихся к сопоставлениям результатов традиционных измерений и АОВР у одного и того же пациента. В свою очередь эти данные можно разбить на две группы: а) результаты давних исследований 1960-80-х гг., в которых проводилось непрерывное внутриапериальное измерение АД и б) современные исследования с АОВР. Ещё в исследованиях 1960-80-х гг. [18,19] была показана выраженная тревожная реакция на появление врача, которая составляла для САД 10-20 мм рт.ст., иногда достигая почти 30 мм рт.ст. Недавние исследования показали значительную разницу между результатами АОВР и традиционных измерений, которая может достигать 20 мм рт.ст. [20]. В популяционной выборке было получено, казалось бы, «приемлемое» соотношение: пороговому значению офисного АД 140/90 приблизительно соответствовали показатели АОВР 131/85 мм рт.ст. [21]. Однако даже из результатов последней публикации вытекает вывод о недостаточном контроле АД в контрольной группе исследования SPRINT (136 мм рт.ст. по данным АОВР, предположительно, соответствует значению АД порядка 145 мм рт.ст. по данным традиционных измерений). Таким образом: а) результаты измерения АД не могут быть напрямую сопоставлены с результатами аналогичных исследований; б) уровень АД в группе «интенсивного» лечения был бы с большой вероятностью выше 140 мм рт.ст. при проведении традиционного измерения [17].

2. Приблизительная оценка возможных результатов офисного измерения АД на основании регрессионного анализа [22]. Источником послужили данные СМАД, проведенные в исследовании SPRINT у 876 пациентов, которые по своим характеристикам не отличались от основной группы. Крайне важно, что в отличие от разовых измерений СМАД в SPRINT выполнялось вполне рутинно, что дает возможность прямого сопоставления с более ранними исследованиями. Были использованы: а) величины 24-часового АД, достигнутые в группах интенсивного и стандартного лечения SPRINT (123 и 134 мм рт.ст., соответственно); б) диаграммы взаимосвязи результатов измерения офисного и амбулаторного АД в исследованиях PAMELA [23] и ELSA [24] (рис. 1). В группе стандартного лечения «предсказанный» уровень клинического АД оказался весьма высоким (152 мм рт.ст. на основании исследования PAMELA и 147 мм рт.ст. на основании данных ELSA). В группе интенсивного лечения «предсказанные» значения составили бы 132 и 127 мм рт.ст., соответственно. Исходя из этих результатов, G. Parati с соавт. [22] делают неутешительный вывод: «если «перевести» результаты SPRINT на «обычный язык» исследований, посвященных АД, то были доказаны всего-навсего преимущества достижения уровня САД при лечении –

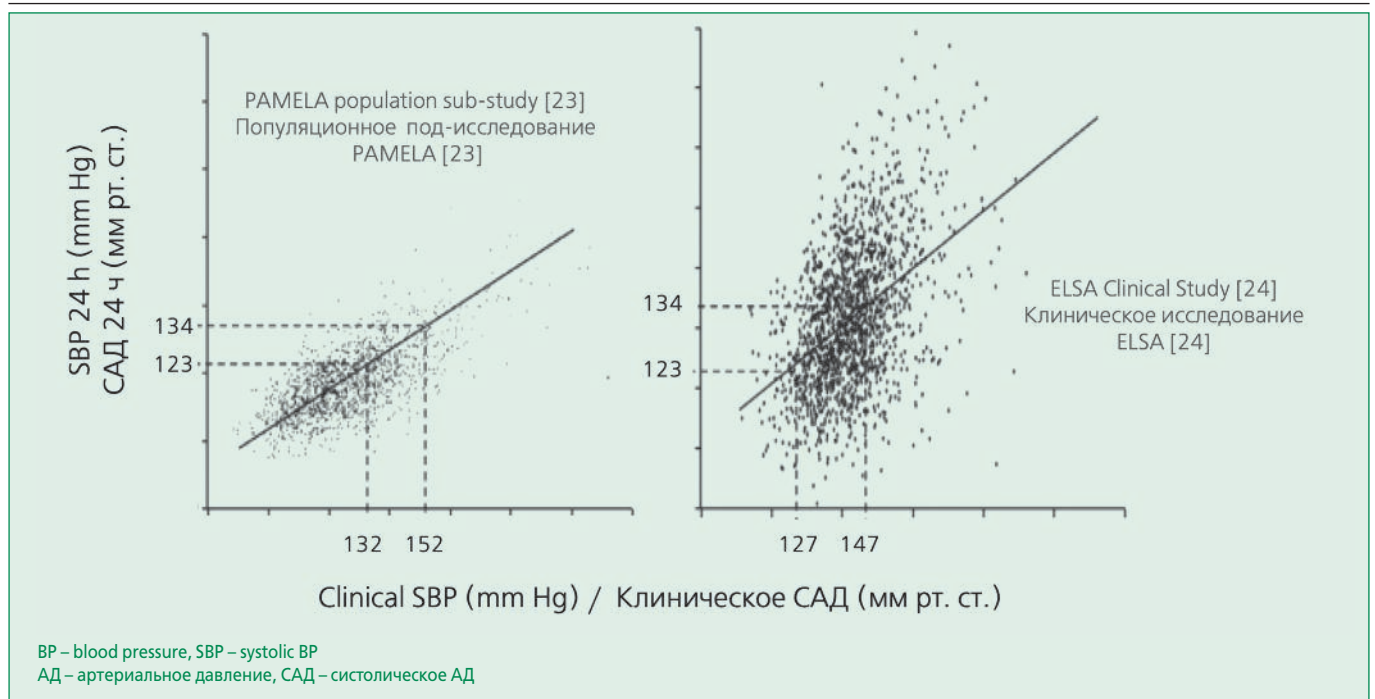


Figure 1. The relationship of clinical and daily systolic blood pressure. Simulated clinical systolic blood pressure (mmHg; adapted from [22])

Рисунок 1. Связь клинического и суточного систолического АД. Смоделированные величины клинического систолического АД (мм рт.ст.; адаптировано из [22])

≈127-132 мм рт.ст. при контролируемом 24-часовом АД по сравнению с результатом ≈147-152 мм рт.ст. при плохо контролируемом 24-часовом АД.

Разумеется, данный вывод несколько категоричен: представленный анализ носит слишком «косвенный» характер; воспроизводимость оценки гипотетического офисного АД оказалась ограниченной. Кроме того, существующие в настоящее время нормативы АОВР, выведенные из исследований, проведенных в Канаде (135/85 мм рт.ст. [25]), не столь уж значительно отличаются от традиционных нормативов для офисных измерений АД.

Все же приведенные выше сомнения экспертов достаточно серьезные. В связи с этим неоднократно ставился вопрос: как описать методику измерения АД, применявшуюся в исследовании SPRINT? В какой степени она соответствует процедуре АОВР, описанной в рекомендациях [10]?

Для прояснения этого вопроса был проведен специальный дополнительный анализ [26]. В попытке доказать, что полученные результаты в целом не зависели от методики измерения АД, авторы провели чрезвычайно подробный и сложный пересмотр данных (методы измерения АД, использованные препараты, нежелательные явления, конечные точки), который позволил сделать новые интересные выводы, но и этот дополнительный анализ проблематичен [27]. Он был проведен post hoc и базировался на сведениях, полученных от медицинского персонала через некоторое

время после завершения исследования. Сомнения вызывают и аспекты, связанные с измерением АД. Посмотримся подробнее к публикации. Авторы выделяют 5 (!) групп в зависимости от нюансов измерения: присутствие либо отсутствие (alone) медицинского персонала во время периода покоя перед измерением (rest) и/или автоматической регистрации АД (BP measurement) (табл. 2 и 3):

1. AA – «Always alone», в наибольшей степени соответствует методике АОВР. Такие пациенты составляли большинство.

2. NA – «Never alone», соответствует традиционному измерению АД. Эта группа была в два раза меньше первой, однако также весьма многочисленной.

3. AR – «Alone for rest», приблизительно соответствует традиционному измерению.

4. ABPM – «Alone for BP measurement», приблизительно соответствует АОВР.

5. «Others» – группа с неопределенным статусом измерения АД.

Уже простое перечисление этих групп показывает значительную «пестроту» методических подходов, колебавшихся между АОВР и традиционными измерениями. Сомнения усугубляет наличие группы с неопределенным статусом измерения АД.

Анализ конечных точек также содержит некоторые моменты, которые ставят под сомнение концепцию авторов. При рассмотрении первичной конечной точки

Table 2. The frequency of primary endpoints in the SPRINT study by groups depending on the type of blood pressure measurement [adapted from 26]

Таблица 2. Частота достижения первичных конечных точек в исследовании SPRINT по группам в зависимости от нюансов измерения АД [адаптировано из 26]

Метод	Интенсивное лечение		Стандартное лечение		ОР	95%ДИ
	N	События (n)	N	События (n)		
AA	2037	101	2045	159	0,62	0,51-0,76
NA	1123	68	1124	103	0,64	0,46-0,91
AR	875	50	871	51	0,98 (!)	0,76-1,25
ABPM	183	20	287	15	1,39 (!)	0,78-2,49

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, АД – артериальное давление, AA – «Always alone» (в наибольшей степени соответствует методике автоматического офисного измерения АД), NA – «Never alone» (соответствует традиционному измерению АД), AR – «Alone for rest» (приблизительно соответствует традиционному измерению), ABPM – «Alone for blood pressure measurement» (приблизительно соответствует АОВР)

Table 3. The mortality rate from all causes in the SPRINT study by groups depending on the type of blood pressure measurement [adapted from 26]

Таблица 3. Частота смертности от всех причин в исследовании SPRINT по группам в зависимости от нюансов измерения АД [адаптировано из 26]

Метод	Интенсивное лечение		Стандартное лечение		ОР	95%ДИ
	N	События (n)	N	События (n)		
AA	2037	64	2045	98	0,65	0,47-0,88
NA	1123	46	1124	60	0,76	0,53-1,11
AR	875	19	871	32	0,59	0,37-0,94
ABPM	183	10	287	7	1,48 (!)	0,63-3,05

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, АД – артериальное давление, AA – «always alone» (в наибольшей степени соответствует методике автоматического офисного измерения АД), NA – «Never alone» (соответствует традиционному измерению АД), AR – «Alone for rest» (приблизительно соответствует традиционному измерению), ABPM – «Alone for blood pressure measurement» (приблизительно соответствует АОВР)

(табл. 2) обращает на себя внимание утрата статистической значимости в 3 и 4 группах, при этом в 4 группе количество ССО в группе интенсивного лечения было даже выше, чем в контрольной. При оценке важнейшего показателя – *общей смертности* (табл. 3) статистическая значимость различий была утрачена во второй группе. Это наводит на мысль о том, что при использовании для контроля АД классических офисных измерений результаты исследования SPRINT могли оказаться существенно иными.

Несмотря на эти ограничения, нельзя не отметить, что ранее не одно проспективное исследование в области АГ не подвергалось столь тщательному анализу, касающемуся методологии измерения АД. Исследование SPRINT, безусловно, привлекло внимание к стандартизации данной процедуры, и это подводит нас ко второй проблеме, на которой хотелось бы остановиться.

Обычно традиционное измерение АД описывали как метод, включающий 3 обязательных компонента: пациент, «наблюдатель» (обычно доктор или медицинская сестра) и прибор. На взаимодействие между компонентами и, следовательно, регистрируемый уровень АД могут влиять многие факторы [27]: 1) число визитов к врачу (проблема «привыкания» – первый визит vs. повторные визиты); 2) число измерений

(единичное, 2-3 и более, в том числе, без учета первого измерения); 3) поза пациента (позиция руки, скрещивание ног и т.д.); 4) тип прибора (аускультативный, автоматический); 5) при использовании аускультативного метода – квалификация «наблюдателя»; 6) его присутствие/отсутствие; 7) разговоры (до и непосредственно во время измерения – важное, но часто игнорируемое обстоятельство). Наиболее существенно влияет на результаты шестой фактор.

Таким образом, можно выделить как минимум три разновидности офисного измерения АД:

1. «Измерения в клинических исследованиях». Тщательно стандартизованы, следуют протоколу. В последнее время выполняются электронными приборами.

2. «Измерения в реальной практике». Без четкого соблюдения условий измерения, продолжительности отдыха, положения пациента, количества измерений, метода усреднения и т.д. *Завышено* по сравнению с пунктом 1 в среднем на 14/10 мм рт.ст. [28], однако эта разница приблизительно ввиду отсутствия стандартизации методологии [27].

3. АОВР. В среднем *ниже* пункта 1 на 5/5 мм рт.ст. и примерно соответствует дневным значениям СМАД. Исключает многие ограничения офисных измерений, но требует дополнительных материальных ресурсов и малодоступно.

Таким образом, значения САД, измеренного разными способами, хотя формально относящимися к офисному АД, могут различаться примерно на 20 мм рт.ст.! Разумеется, такая ситуация может быть частично исправлена путем более тщательного подхода к традиционному измерению АД, в частности, следует строго выдерживать необходимый период отдыха и полностью исключить разговоры в продолжение всей процедуры [27]. В этом случае можно надеяться, что результаты традиционного измерения АД и АОВР будут различаться незначительно, как было показано в нескольких исследованиях [29-33].

Однако в связи с вышеизложенным, очевидно «размывание» самого понятия «офисное измерение АД» и, соответственно, снижение его роли в качестве «золотого стандарта». Поэтому последние рекомендации АНА рассматривают офисное измерение АД исключительно как скрининговый метод, а СМАД и СКАД – как диагностические.

С практической точки зрения еще более важной представляется точка зрения Европейских рекомендаций по АГ [2], которые легли в основу Национальных российских рекомендаций [34]. Относительно измерения АД в этом документе можно выделить две принципиальные позиции: 1) консерватизм в отношении пороговых значений и 2) «Более широкое использование амбулаторных методов (СМАД и, особенно, СКАД) для подтверждения диагноза АГ, выявления «гипертонии белого халата» и скрытой АГ, контроля эффективности терапии». Первая позиция связана, очевидно, с сомнениями в полной достоверности результатов исследования SPRINT, в котором не была строго выражена методология измерения АД и активно применялось АОВР. Вторая позиция – с отмеченным выше «размыванием» понятия «офисное измерение АД», которое отныне включает и данные, полученные в отсутствие наблюдателя. Легко заметить, что в обоих случаях роль «возмутителя спокойствия» сыграл недостаточно изученный метод АОВР. Отношение к этому методу в цитируемых рекомендациях [2] – сдержанное.

«Применение АОВР повышает воспроизводимость результатов, эффект «белого халата» резко уменьшается или полностью нивелируется. В то же время результаты измерения АД ниже, чем для традиционных измерений, и соответствуют данным СМАД и СКАД или даже ниже. Кроме того, сведения о прогностической значимости метода весьма ограничены». Действительно, объективная ценность АОВР полностью не доказана: с одной стороны, применение этого метода позволяет исключить недостатки «измерения АД в реальной практике» (отсутствие погрешности «наблюдателя», достаточное число измерений), с другой – неясны преимущества АОВР перед грамотно проведенным традиционным измерением. Кроме того, результаты этих двух методов могут быть сопоставимы при уровнях АД, близких к пороговым значениям (135-140/80-90 мм рт.ст.), но этот вопрос не изучен для более высоких уровней АД [27].

Заключение

Таким образом, следует четко представлять возникшее в настоящее время многообразие методов измерения АД и знать указаны в рекомендациях пороговые значения для каждого из них. Необходимо очень тщательно подходить к процедуре офисного измерения АД, и весьма желательно на всех этапах ведения каждого больного АГ (диагностика, подбор антигипертензивной терапии, динамическое наблюдение) использовать измерения АД вне клиники.

В данной статье авторы отметили некоторые ограничения исследования SPRINT, связанные с методикой измерения АД. Однако мы далеки от того, чтобы ставить под сомнение научную ценность этого исследования, многие аспекты которого продолжают активно изучаться.

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

Disclosures. The authors claim that there is no potential conflict of interests requiring disclosure in this article.

References / Литература

1. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324. DOI:10.1161/HYP.000000000000066ESC-2018.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 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) Authors/Task. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131-42 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского об-

щества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(12):131-42. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.

4. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68. DOI:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
5. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-1366. DOI:10.1097/HJH.0000000000000221.
6. Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. *J Hypertens*. 2000;18:493-508. DOI:10.1097/00004872-200018050-00001.
7. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505-26. DOI:10.1097/HJH.0b013e328308da66.

8. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010;24:779-85. DOI:10.1038/jhh.2010.54.
9. Stergiou G.S., Parati G., Vlachopoulos C., et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions. Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens.* 2016;34:1665-177. DOI:10.1097/HJH.0000000000000969.
10. Daskalopoulou S.S., Rabi D.M., Zarne K.B., et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2015;31:549-68. DOI:10.1016/j.cjca.2015.02.016.
11. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. Moving Beyond Office Blood Pressure to Achieve a Personalized and More Precise Hypertension Management Which Way to Go? *Hypertension.* 2017;70:e20-e31. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08250.
12. Schiffrin E.L., Calhoun D.A., Flack J.M. SPRINT proves that lower is better for nondiabetic high-risk patients, but at a price. *Am J Hypertens.* 2016;29:2-4. DOI:10.1093/ajh/hpv190.
13. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
14. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
15. Gorbunov V.M. Problems of Evaluating Blood Pressure Measurement in Modern Clinical Trials (the case of SPRINT Study Results). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):122-30 (In Russ) [Горбунов В.М. Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(1):122-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-122-130.
16. Smirk F.H. Casual and basal blood pressures IV. Their relationship to the supplemental pressure with a note on statistical implications. *Br Heart J.* 1944;6:176-82.
17. Kjeldsen S.E., Lund-Johansen P., Nilsson P.N., Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared with Other Trials. *Hypertension.* 2016;67:808-12. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
18. Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Medica Scand.* 1967;181(suppl. 482):2-101.
19. Mancia G., Bertinieri G., Grassi G., et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983;2:695-8. DOI:10.1016/S0140-6736(83)92244-4.
20. Myers M.G., Godwin M., Dawes M., et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension.* 2010;55:195-200. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879.
21. Wohlfahrt P., Cifkova R., Movsisyan N., et al. Threshold for diagnosing hypertension by automated office blood pressure using random sample population data. *J Hypertens.* 2016;34:2180-6. DOI:10.1097/HJH.0000000000001076.
22. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G., Zanchetti A. SPRINT Blood Pressure Sprinting Back to Smirk's Basal Blood Pressure? *Hypertension.* 2017;69:15-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08216.
23. Mancia G., Sega R., Bravi C., et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens.* 1995;13(12 pt 1):1377-90.
24. Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertension.* 2014;64:1388-98. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04278.
25. Myers M., Kaczkowski J., Paterson J.M., et al. Thresholds for Diagnosing Hypertension Based on Automated Office Ambulatory Blood Pressure Measurements and Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2015;66:489-95. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05782.
26. Johnson K.C., Whelton P.K., Cushman W.C., et al. Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018;71:848-57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
27. Stergiou G., Kollas A., Parati G., O'Brien E. Office Blood Pressure Measurement. The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis. *Hypertension.* 2018;71:813-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10850.
28. Myers M.G. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18:721-4. DOI:10.1111/jch.12820.
29. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Alamara C.V., et al. Home or self blood pressure measurement? What is the correct term? *J Hypertens.* 2003;21:2259-64. DOI:10.1097/01.jhh.0000098142.70956.88.
30. Greiver M., White D., Kaplan D.M., et al. Where should automated blood pressure measurements be taken? Pilot RCT of BpTRU measurements taken in private or nonprivate areas of a primary care office. *Blood Press Monit.* 2012;17:137-8. DOI:10.1097/MBP.0b013e328352ae44.
31. Al-Karkhi I., Al-Rubaiy R., Rosenqvist U., et al. Comparisons of automated blood pressures in a primary health care setting with self-measurements at the office and at home using the Omron i-C10 device. *Blood Press Monit.* 2015;20:98-103. DOI:10.1097/MBP.0000000000000088.
32. Rinfret F., Cloutier L., Wistaff R., et al. Comparison of different automated office blood pressure measurement devices: evidence of nonequivalence and clinical implications. *Can J Cardiol.* 2017;33:1639-44. DOI:10.1016/j.cjca.2017.09.011.
33. Bauer F., Seibert F.S., Rohn B., et al. Attended versus unattended blood pressure measurement in a real life setting. *Hypertension.* 2018;71:243-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10026.
34. Chazova I.E., Zherakova Y.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.190179.

About the Authors:

Vladimir M. Gorbunov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Elena Y. Fedorova – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Elena V. Platonova – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ
Федорова Елена Юрьевна – к.м.н., н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ
Платонова Елена Вячеславовна – к.м.н., с.н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

Вариабельность и турбулентность ритма сердца в прогнозе жизнеугрожающей желудочковой аритмии у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда

Нодир Узуевич Закиров, Амаяк Георгиевич Кеворков*,
Алишер Шарофович Расулов, Эргашали Яндашалиевич Турсунов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии
Республика Узбекистан, 100052, Ташкент, ул. Осие, 4

В работе представлены данные обзора литературы, касающиеся вопросов изучения влияния хирургической реваскуляризации миокарда на процессы электрической нестабильности миокарда, лежащей в основе возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий, а также возможности ее неинвазивной оценки при помощи изучения вариабельности и турбулентности ритма сердца. Проанализированные данные продемонстрировали, что, опираясь только на наличие жизнеспособного миокарда, зачастую невозможно прогнозировать положительное влияние реваскуляризации на прогноз у пациентов, в особенности, имеющих сниженную сократительную способность миокарда. Учитывая хорошо изученную взаимосвязь между ремоделированием миокарда и нейрогормональной активацией, такие неинвазивные методы оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности, как вариабельность и турбулентность сердечного ритма могут дать дополнительную диагностическую информацию. Данные литературы свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность, желудочковые нарушения ритма сердца и рецидивы стенокардии напряжения и инфаркта миокарда – основные проблемы, определяющие неблагоприятный исход в послеоперационном периоде. Имеются важные доказательства того, что нарушения вегетативной регуляции деятельности сердца, неоднородность процессов реполяризации в миокарде являются интегральными показателями морфофункциональных изменений, происходящих в процессе прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС). Доказана роль показателей вариабельности и турбулентности ритма сердца в качестве предикторов внезапной сердечной смерти, обусловленной, главным образом, фатальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма и сердечно-сосудистой летальностью. Наряду с этим изменения данных показателей и их прогностическая роль у больных ИБС на фоне реваскуляризации являются предметом дискуссии, что определяет актуальность дальнейших исследований, посвященных изучению влияния различных методов реваскуляризации на показатели электрической нестабильности миокарда как одного из важнейших факторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, являющихся предикторами внезапной сердечной смерти, в особенности у пациентов, ранее перенесших острый инфаркт миокарда. Также важно изучать влияния реваскуляризации миокарда на показатели вегетативной регуляции сердечной деятельности и возможность их использования в качестве прогностических критериев до и после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, турбулентность ритма сердца, электрическая нестабильность миокарда, реваскуляризация миокарда.

Для цитирования: Закиров Н.У., Кеворков А.Г., Расулов А.Ш., Турсунов Э.Я. Вариабельность и турбулентность ритма сердца в прогнозе жизнеугрожающей желудочковой аритмии у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):133-138. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-19

Heart Rhythm Variability and Turbulence in the Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Patients after Surgical Myocardial Revascularization

Nodir U. Zakirov, Amayak G. Kevorkov*, Alisher S. Rasulov, Ergashali Y. Tursunov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Osiyo ul. 4, Tashkent, 100052 Uzbekistan

This work represents literature review data regarding the study of the effect of surgical myocardial revascularization on the processes of electrical myocardial instability underlying the onset of life-threatening ventricular arrhythmias, as well as the possibilities for its non-invasive assessment by studying the heart rhythm variability and turbulence. Analyzed data demonstrated that, relying only on the presence of a viable myocardium, it is often impossible to predict the positive effect of revascularization on the prognosis in patients, especially those with reduced myocardial contractility. Considering the well-studied relationship between myocardial remodeling and neurohormonal activation, such non-invasive methods for assessing vegetative regulation of cardiac activity, as heart rate variability and turbulence may provide additional diagnostic information. The literature data indicate that heart failure, ventricular arrhythmias and recurrences of angina and myocardial infarction are the main problems that determine an unfavorable outcome in the postoperative period. There is important evidence that violations of the vegetative regulation of the heart, the heterogeneity of repolarization processes in the myocardium are integral indicators of the morphofunctional changes occurring in the process of coronary heart disease (CHD) progression. The role of indicators of heart rate variability and turbulence as predictors of sudden cardiac death was proved, mainly due to fatal ventricular heart rhythm disorders and cardiovascular mortality. Along with this, changes in these indicators, and their prognostic role in patients with CHD in revascularization are the subject of discussion, which determines the relevance of further studies on the effect of various methods of revascularization on the electrical instability of the myocardium, as one of the most important factors in the development of life-threatening ventricular arrhythmias that are predictors of sudden cardiac death, especially in patients who previously had acute myocardial infarction. Besides it is important to study the effect of myocardial revascularization on the indicators of cardiac autonomic regulation and the possibility of their use as prognostic criteria before and after surgery.

Keywords: heart rate variability, heart rate turbulence, electrical myocardial instability, myocardial revascularization.

For citation: Zakirov N.U., Kevorkov A.G., Rasulov A.S., Tursunov E.Y. Heart Rhythm Variability and Turbulence in the Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Patients after Surgical Myocardial Revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):133-138. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-19

Received/Поступила: 02.07.2019

Accepted/Принята в печать: 05.07.2019

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

Введение

Реваскуляризация миокарда позволяет значительно улучшить отдаленный прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В настоящее время постепенно расширяются показания к этим вмешательствам у наиболее тяжелых больных. Реваскуляризация миокарда у больных с многососудистым поражением коронарных артерий значительно уменьшает риск смерти от фатальных желудочковых аритмий (ЖА), прогрессирования сердечной недостаточности (СН) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1, 2].

Даже при наличии показаний к реваскуляризации миокарда необходимо выбрать оптимальный метод ее проведения: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ). Важно учитывать тот факт, что наилучшие результаты на сегодняшний день получены при аутоартериальном шунтировании или ангиопластике с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, однако КШ чаще может обеспечить более полную реваскуляризацию миокарда, чем ЧКВ [3].

В последние годы произошла своеобразная эволюция эндоваскулярных вмешательств, во многом обусловленная более широким внедрением в практику стентов последних поколений с лекарственным покрытием, что обусловило значительное улучшение конечных результатов ЧКВ, и по уровню рекомендаций сделала ЧКВ равным КШ у больных с однососудистым поражением (IA). Также ЧКВ значительно улучшило свои позиции в отношении больных с двух- и трехсосудистым поражением и SYNTAX менее 22 баллов. Однако у больных со средним и тяжелым трехсосудистым поражением (23-32 и более 32 баллов) ключевым методом реваскуляризации остается проведение КШ.

Выбор оптимального метода реваскуляризации

В связи с большой актуальностью проблемы выбора оптимального метода реваскуляризации у пациентов с ИБС не прекращаются попытки сравнительного анализа результатов ЧКВ и КШ. По результатам проведенных в последние годы мультицентровых исследований, посвященных изучению данного вопроса, можно сделать 3 основных вывода:

1. После проведения КШ отмечаются превосходные результаты выживаемости пациентов, особенно, при долгосрочном наблюдении [4, 5];
2. КШ приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [6-10];
3. После проведения ЧКВ отмечается более высокая частота повторной реваскуляризации [5, 8];

Несмотря на успешно проведенную реваскуляризацию миокарда, у ряда пациентов уже в первый год развиваются жизнеугрожающие желудочковые арит-

мии, а также не уменьшаются или прогрессируют симптомы СН. Это обусловлено тем, что в патогенезе развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий ишемия миокарда является лишь одним из факторов [11], и, таким образом, реваскуляризация миокарда, снижая влияние ишемии на развитие аритмии, имеет ограниченное воздействие на субстрат желудочковых аритмий в виде рубцового поражения миокарда. Кроме этого, продолжающийся прогресс атеросклеротического процесса в коронарных артериях и развитие непроходимости шунтов или стентов также влияют на результаты реваскуляризации [12, 13].

Определение риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий

Одной из важных задач является раннее выявление пациентов, имеющих высокий риск развития различных неблагоприятных событий, в первую очередь – жизнеугрожающих желудочковых аритмий. К настоящему времени предложены неинвазивные показатели, определяемые при помощи мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру (ХМЭКГ), в частности, такие, как вариабельность (BPC) [14-16] и турбулентность ритма сердца (TRC) [17]. На основе многочисленных данных продемонстрирована их эффективность в оценке риска сердечно-сосудистой летальности и внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных ИБС и СН [18-22].

Наиболее частой причиной ВСС у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями в анамнезе чаще всего служат мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) с переходом в фибрилляцию желудочков (ФЖ), полиморфная ЖТ типа «torsades de pointes» и первичная ФЖ [23]. В настоящее время хорошо известен тот факт, что ишемия миокарда является одним из важных триггеров желудочковых аритмий [11], поэтому реваскуляризация миокарда, устраняя причину ишемии и уменьшая риск полной окклюзии коронарной артерии, может снижать риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и улучшает прогноз [2]. В частности, реваскуляризация миокарда значительно снижает риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий при наличии поражения ствола и проксимального отдела передней нисходящей артерии и в данном случае является необходимым вмешательством [24].

Основными факторами, наиболее часто провоцирующими развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий при ИБС, являются ишемия миокарда, которая выступает в виде триггера аритмии, и наличие рубцовых изменений миокарда после перенесенного в прошлом ОИМ, выступающих в качестве субстрата. В проведенных исследованиях [25, 26] было показано, что такое сочетание триггера и субстрата наиболее ча-

сто приводит к развитию фатальных желудочковых аритмий. Острая ишемия, вызванная даже полной окклюзией коронарной артерии, значительно реже вызывает фатальные желудочковые аритмии при отсутствии субстрата аритмии в виде рубцовых изменений миокарда. Напротив, при наличии рубцовых изменений миокарда даже частичное сужение просвета артерии уже может привести к индукции ЖТ у большинства пациентов [25].

Очагом желудочковых аритмий у пациентов, перенесших ОИМ, наиболее часто служит пограничная зона, располагающаяся между рубцовой тканью и жизнеспособным миокардом. Хорошо известно, что рубцовая ткань по своей структуре неоднородна и представлена как фиброзной тканью, так и участками жизнеспособного миокарда, что является благоприятным субстратом для возникновения феномена re-entry, который является важным механизмом, вызывающим развитие ЖТ. Данный субстрат формируется обычно в течение первых двух нед после перенесенного ОИМ, и затем остается неизменным.

При обширных зонах постинфарктного поражения миокарда, оказывающих влияние на глобальную систолическую функцию левого желудочка, количество жизнеспособного миокарда играет важную роль в улучшении сократимости миокарда после реваскуляризации. Выявление достаточного количества жизнеспособного миокарда [27,28] зачастую может влиять на принятие решения о возможности реваскуляризации, особенно – у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

К сожалению, восстановление сократимости жизнеспособного миокарда после реваскуляризации происходит не во всех случаях. Еще в работе A.F. Schinkel с соавт. было продемонстрировано, что улучшение сократительной функции ЛЖ после реваскуляризации не было отмечено примерно у трети пациентов с наличием жизнеспособного миокарда [29] и, в первую очередь, у пациентов с признаками выраженного постинфарктного ремоделирования миокарда. В крупном исследовании STICH исходное наличие жизнеспособного миокарда вообще не влияло на улучшение выживаемости пациентов после проведенной хирургической реваскуляризации миокарда, по сравнению с пациентами, получавшими консервативную терапию [30]. Эти результаты продемонстрировали, что, опираясь только на наличие жизнеспособного миокарда, невозможно прогнозировать положительное влияние реваскуляризации на прогноз у пациентов, прежде всего, имеющих сниженную сократительную способность миокарда, а учитывая хорошо изученную взаимосвязь между ремоделированием миокарда и развитием СН с нейрогормональной активацией [31], такие неинвазивные методы оценки вегетативной ре-

гуляции сердечной деятельности с помощью ХМЭКГ, как вариабельность и турбулентность сердечного ритма могут дать дополнительную диагностическую информацию.

Изменения вегетативной регуляции оказывают непосредственное влияние на развитие ЖТ. В исследованиях было продемонстрировано, что активация симпатического отдела вегетативной нервной системы снижает порог возникновения ФЖ и провоцирует развитие ЖТ, особенно при наличии ишемии миокарда [32]. В то же время активация парасимпатического отдела, наоборот, может предупреждать возникновение ФЖ во время эпизода ишемии после перенесенного инфаркта миокарда [33].

У больных с явлениями СН и риском ЖТ, вероятно, имеет значение взаимодействие разнонаправленных механизмов регуляции, которые косвенно можно оценить с помощью ВРС и ТРС. В разных исследованиях при анализе ХМЭКГ больных непосредственно перед началом ЖТ были выявлены признаки ухудшения ВРС [34, 35].

Понятие ВРС обозначает изменения длительности NN (normal-to-normal) интервалов в течение изучаемого периода времени, которые являются одной из характеристик функционального состояния организма в целом и косвенным отражением состояния вегетативной регуляции функции сердца [36]. Разработаны разнообразные методики анализа вариабельности ритма, количественно отражающие циклические изменения интервалов NN. С помощью основных параметров, используемых при анализе ВРС, можно выделить группу со значительным снижением ВРС, с формированием так называемого «ригидного» ритма, что однозначно можно назвать прогностически неблагоприятным признаком. У данной категории пациентов, перенесших ОИМ, и с выраженным снижением показателей ВРС в крупных исследованиях был продемонстрирован плохой прогноз. Таким образом, была подтверждена возможность использования методики оценки ВРС с целью определения риска неблагоприятных событий, прежде всего, общей и сердечно-сосудистой летальности [16,37].

Основными методами оценки ВРС являются временной (time domain) и спектральный (frequency domain). К показателям временного метода относятся: SDNN – стандартное отклонение всех интервалов NN, SDANN – стандартное отклонение усредненных интервалов NN за все 5-минутные периоды времени наблюдения, pNN50 – процент соседних интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс и rMSSD – среднеквадратическое отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов NN [38]. Спектральный метод оценки ВРС основан на анализе коротких участков стационарной записи (чаще всего

5 мин) с изучением высокочастотного компонента спектра, отражающего парасимпатическое влияние на сердечный ритм, и низкочастотного компонента, преимущественно отражающего симпатическое влияние [39]. По данным литературы оба эти метода не противопоставляются друг другу, а рассматриваются как способы получения дополняющей информации.

В многочисленных исследованиях [14,37,40-42] показана роль показателей ВРС в качестве прогностического критерия летальности. Показателем временного метода, наиболее часто упоминающимся в результатах клинических исследований и эффективно определяющим прогноз летальности после перенесенного ОИМ, считается SDNN. Пороговыми значениями SDNN, оценивающими прогноз общей летальности в разных исследованиях, являлись 50 мс [41] и 70 мс [43]. Было отмечено снижение уровня показателей SDNN у больных с СН, что также отражалось на прогнозе летальности. В частности, в исследовании UK-Heart было показано, что среднегодовая летальность при SDNN > 100 мс составляет 5,5%, при SDNN = 50-100 мс – 12,7%, и 51,4% – при SDNN < 50 мс. Увеличение смертности в основном отмечалось из-за прогрессирования симптомов СН и в меньшей степени – за счет внезапной смерти.

Что касается изучения влияния реваскуляризации на показатели ВРС, то на основании данных литературы можно сделать вывод, что реваскуляризация миокарда, и, в особенности, проведенное КШ, сопровождается снижением ВРС в ближайшие сроки после операции, а в течение ближайших 2-3 мес отмечается увеличение показателей ВРС до дооперационного уровня даже у больных с низкой ФВ ЛЖ. Также имеются данные о наличии взаимосвязи низкой ВРС с более высокой летальностью пациентов через 3 года после проведенного КШ [44].

Под ТРС принято понимать краткосрочные колебания продолжительности RR интервалов, следующих за желудочковой экстрасистолой (ЖЭ). Выделяют 2 фазы ТРС: 1 фаза – учащение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с кратковременным уменьшением продолжительности RR интервалов, возникающее непосредственно после ЖЭ, и 2 фаза – последующее увеличение длительности RR интервалов и урежение ЧСС. Анализ ТРС также косвенно позволяет оценить влияние вегетативной регуляции на сердечный ритм. Нарушения автономной регуляции приводят к уменьшению или отсутствию колебаний длительности интервалов RR после ЖЭ [45].

Существует 2 основных показателя, определяющих ТРС: T_0 (turbulence onset, начало турбулентности) – отражает учащение ритма сразу после ЖЭ и T_s (turbulence slope, наклон турбулентности) – отражает характер последующего уменьшения ЧСС. Патологическими

считаются средние значения $T_0 > 0\%$, $T_s < 2,5$ мс/RR [17]. Для того, чтобы стандартизировать значения показателей при проведении клинических исследований, ТРС относят к категории 0 при нормальных средних значениях T_0 и T_s , к категории 1 – в случае, если один из средних показателей T_0 или T_s является патологическим, и к категории 2, когда патологическими являются оба этих показателя [45]. Больные с малым количеством эпизодов турбулентности также относятся к категории 0 – низкого риска.

На обе характеристики ТРС значительное влияние оказывает уровень ФВ ЛЖ. Параметры ТРС значительно снижены у пациентов с явлениями СН, а также у имеющих структурные поражения сердца даже при сохранной ФВ. Прогностическое значение метода было продемонстрировано в таких исследованиях, как MPIP, EMIAT, ISAR-HRT и FINGER [46, 47] как в качестве предиктора сердечной смертности, в том числе ВСС, так и фактора риска желудочковых нарушений ритма (исследование CARISMA) [48]. Согласно полученным данным наиболее неблагоприятный прогноз имеют пациенты с патологической ТРС категории 2. При 1 категории патологической ТРС прогноз чаще определяло изменение показателя T_s .

Изменение ТРС влияет на прогноз у больных со сниженной ФВ ЛЖ [46,49,50], а также, что немало важно, увеличивает положительную прогностическую ценность сниженной ФВ ЛЖ [46]. Важно, что ТРС определяет прогноз сердечно-сосудистой летальности и ВСС не только у больных со сниженной ФВ ЛЖ, но и у пациентов без выраженной систолической дисфункции [18,46,47]. В частности, в исследовании ISAR-Risk [19] уровень ВСС и сердечно-сосудистой смертности при выраженной вегетативной дисфункции у больных с сохранной ФВ ЛЖ был аналогичен таковому при значительном снижении ФВ < 30%.

Влияние хирургической реваскуляризации на показатели ТРС на последующие неблагоприятные события изучалось лишь в небольшом количестве исследований. В одном из них было доказано влияние предоперационного значения показателя T_s на смертность в течение первого года после КШ [51], в другом исследовании [52] продемонстрировано ухудшение показателей ТРС после операции, что, возможно, было связано с изменением барорефлекторной функции и вегетативной регуляции после проведенного оперативного вмешательства. Действительно, об ухудшении различных показателей вегетативной регуляции после серьезного оперативного вмешательства свидетельствуют результаты многих исследований [53]. Однако необходимо принимать во внимание тот факт, что скорость восстановления вегетативной регуляции сердечной деятельности и степень ее снижения у больных могут быть различными, что может отражать различ-

ное функциональное состояние больного и по-разному повлиять на исходы после операции. Поэтому существует необходимость дальнейшего изучения динамики ТРС в разные сроки после реваскуляризации миокарда и влияния этих изменений на дальнейший прогноз.

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что реваскуляризация миокарда является эффективным методом лечения больных, страдающих ИБС. Сердечная недостаточность, желудочковые нарушения ритма сердца и рецидивы стенокардии напряжения и инфаркта миокарда – основные проблемы, определяющие неблагоприятный исход в послеоперационном периоде у ряда больных. Имеются доказательства того, что нарушения вегетативной регуляции деятельности сердца, неоднородность процессов реполяризации в миокарде являются интегральными показателями морфофункциональных изменений, происходящих в процессе прогрессирования ИБС. Доказана роль показателей ВРС и ТРС в качестве предикторов ВСС, обусловленной, главным образом, фатальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма и сердечно-сосудистой леталь-

ностью. Наряду с этим изменения вышеописанных показателей и прогностическая роль у больных ИБС на фоне реваскуляризации являются предметом дискуссии, т.к. практически отсутствуют работы, посвященные изучению влияния различных методов реваскуляризации на показатели электрической нестабильности миокарда как одного из важнейших факторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, являющихся предикторами внезапной сердечной смерти, в особенности – у пациентов, ранее перенесших ОИМ.

Число исследований влияния реваскуляризации миокарда на показатели вегетативной регуляции сердечной деятельности и возможности их использования в качестве прогностических критериев до и после операции также недостаточно, что и определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

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

- Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al.; STICH Investigators. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):400-8. DOI:10.1016/j.jchf.2013.04.012.
- Veenhuyzen G.D., Singh S.N., McAreavey D., et al. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2001;104(13):1489-93. DOI:10.1161/hc3801.096335.
- Kohl P, Kurlansky P, Cremer J, et al. Transatlantic Editorial: A Comparison between European and North American Guidelines on Myocardial Revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(6):2031-44. DOI:10.1016/j.athoracsur.2016.02.062.
- Booth J., Clayton T., Pepper J., et al.; SoS Investigators. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation.* 2008;118(4):381-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739144.
- Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al.; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84. DOI:10.1056/NEJMoa1211585.
- Park S.J., Ahn J.M., Kim Y.H., et al.; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1204-12. DOI:10.1056/NEJMoa1415447.
- Rodriguez A.E., Baldi J., Fernández Pereira C., et al.; ERACI II Investigators. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol.* 2005 Aug 16;46(4):582-8. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.081.
- Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al.; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72. DOI:10.1056/NEJMoa0804626.
- Serruys P.W., Ong A.T., van Herwerden L.A., et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):575-81. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.082.
- Serruys P.W., Onuma Y., Garg S., et al.; ARTS II Investigators. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1093-101. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.049.
- Cascio W.E., Yang H., Muller-Borer B.J., Johnson T.A. Ischemia-induced arrhythmia: the role of connexins, gap junctions, and attendant changes in impulse propagation. *J Electrocardiol.* 2005;38(4Suppl):55-9. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2005.06.019.
- Belenkov Y.N., Akchurin R.S., Savchenko A.P., et al. Changes of autologous coronary vessels and aortocoronary grafts in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya.* 2002;42(12):29-34 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Акчурин Р.С., Савченко А.П., и др. Изменение нативного коронарного русла и аортокоронарных шунтов у больных ишемической болезнью сердца в разные сроки после операции коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2002;42(12):29-34]
- Zhbanov I.V., Abugov S.A., Saakyan Y.M., et al. The state of coronary vascular bed during angina recurrence after coronary artery bypass surgery. *Kardiologiya.* 2000;9:4-11 (In Russ.) [Жбанов И.В., Абугов С.А., Саакян Ю.М., и др. Состояние коронарного русла при рецидиве стенокардии после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология.* 2000;9:4-11]
- Hartikainen J.E., Malik M., Staunton A., et al. Predictive Power of Heart Rate Variability Used as a Stratifier of Cardiac Mortality After Myocardial Infarction in Patients Discharged With and Without Beta-Blocker Therapy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 1996;1:12-8. DOI:10.1111/j.1542-474X.1996.tb00257.x.
- Rjabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. Moscow: Star K; 1998 (In Russ.) [Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Стар К; 1998].
- Sobolev A.V. Analysis of heart rate variability on long time intervals. Moscow: Medpraktika; 2009. (In Russ.) [Соболев А.В. Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. М.: Медпрактика; 2009].
- Schmidt G., Malik M., Barthel P., et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999;353(9162):1390-6. DOI:10.1016/S0140-6736(98)08428-1.
- Bauer A., Barthel P., Schneider R., et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J.* 2009;30(5):576-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehn540.
- Hohnloser S.H., Ikeda T., Cohen R.J. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm.* 2009;6(3 Suppl):S36-44. DOI:10.1016/j.hrthm.2008.10.011.
- Hoshida K., Miwa Y., Miyakoshi M., et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on Holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. *Circ J.* 2013;77(2):432-8. DOI:10.1253/circj.cj-12-0789.
- Golukhova E.Z., Gromova O.I., Merzlyakov V.Y., et al. Heart rate turbulence and brain natriuretic peptide level as predictors for life-threatening arrhythmias in patients with coronary artery disease. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2013;2:62-77 (In Russ.) [Голухова Е.З., Громова О.И., Мерзляков В.Ю., и др. Турбулентность ритма сердца и мозговой натрийуретический пептид как предикторы жизнеугрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца. *Креативная Кардиология.* 2013;2:62-77].

22. Okisheva E.A., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. Heart rate turbulence and microvolt T wave alternans in patients after myocardial infarction. *Vestnik Aritmologii*. 2010;62:26-31 (In Russ.) [Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтовой альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда Вестник Аритмологии. 2010;62:26-31].
23. Bayés de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989;117(1):151-9. DOI:10.1016/0002-8703(89)90670-4.
24. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.010.
25. Furukawa T., Moroe K., Mayrovitz H.N., et al. Arrhythmogenic effects of graded coronary blood flow reductions superimposed on prior myocardial infarction in dogs. *Circulation*. 1991;84(1):368-77. DOI:10.1161/01.cir.84.1.368.
26. Kimura S., Bassett A.L., Cameron J.S., et al. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78(2):401-6. DOI:10.1161/01.cir.78.2.401.
27. Rizzello V., Poldermans D., Boersma E., et al. Opposite patterns of left ventricular remodeling after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: role of myocardial viability. *Circulation*. 2004;110(16):2383-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000145115.29952.14
28. Saidova M.A., Belenkov Y.N., Akchurin R.S., et al. Viable myocardium: comparative evaluation of surgical and pharmacological treatment of patients with ischemic heart disease, post-infarct cardiocirculation and chronic cardiac failure. *Ter Arkhiv*. 2002;74(2):60-4 (In Russ.) [Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Акчурин Р.С., и др. Жизнеспособный миокард: сравнительная оценка хирургических методов лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью Терапевтический Архив. 2002;74(2):60-4].
29. Schinkel A.F., Poldermans D., Rizzello V., et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(2):385-90. DOI:10.1016/j.jtcvs.2003.08.005.
30. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L., et al.; STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1617-25. DOI:10.1056/NEJ-Moa1100358.
31. Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Chronic heart failure: selected lectures on cardiology. Moscow: Geotar-Media; 2006. (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии. М.: Гэотар-Медиа; 2006].
32. Kikis B.R., Burgess M.J., Abildskov J.A. Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol*. 1975;36(1):45-9. DOI:10.1016/0002-9149(75)90866-8.
33. Vanoli E., De Ferrari G.M., Stramba-Badiale M., Hull S.S. Jr, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res*. 1991;68(5):1471-81. DOI:10.1161/01.res.68.5.1471.
34. Huikuri H.V., Valkama J.O., Airaksinen K.E., et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1993;87(4):1220-8. DOI:10.1161/01.cir.87.4.1220.
35. Shusterman V., Aysin B., Gottipaty V., et al. Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. *ESVEM Investigators. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Trial*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1891-9. DOI:10.1016/s0735-1097(98)00468-9.
36. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
37. Huikuri H.V., Stein P.K. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front Physiol*. 2012;3:41. DOI:10.3389/fphys.2012.00041.
38. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2014;2(106):6-71 (In Russ.) [Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский Кардиологический Журнал. 2014;2(106):6-71].
39. Pelliccia F., Gallo P., Cianfrocca C., et al. Relation of complex ventricular arrhythmias to presenting features and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1990;29(1):47-54.
40. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Steinman R.C., et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992;69(9):891-8. DOI:10.1016/0002-9149(92)90788-z.
41. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62. DOI:10.1016/0002-9149(87)90795-8.
42. Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850-5. DOI:10.1161/01.cir.94.11.2850.
43. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84. DOI:10.1016/s0140-6736(97)11144-8.
44. Lakusic N., Mahovic D., Sonicki Z., et al. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):516-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.04.040.
45. Bauer A., Malik M., Schmidt G., et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1353-65. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.041.
46. Barthel P., Schneider R., Bauer A., et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*. 2003;108(10):1221-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000088783.34082.89.
47. Mäkilä T.H., Barthel P., Schneider R., et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J*. 2005;26(8):762-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehi188.
48. Huikuri H.V., Stein P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):153-9. DOI:10.1016/j.pcad.2013.07.003.
49. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R., et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98(12):1635-40. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.07.042.
50. Huikuri H.V., Raatikainen M.J., Moerch-Joergensen R., et al.; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction study group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30(6):689-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehn537.
51. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H., et al. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2003;91(12):1471-4. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00402-8.
52. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H., et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):186-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.03.059.
53. Soares P.P., Moreno A.M., Cravo S.L., Nóbrega A.C. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Crit Care*. 2005;9(2):R124-31. DOI:10.1186/cc3042.

About the Authors:

Nodir U. Zakirov – MD, PhD, Chief Researcher, Cardiac Arrhythmias Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

Amayak G. Kevorkov – MD, PhD, Senior Researcher, Cardiac Arrhythmias Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

Alisher S. Rasulov – Junior Researcher, Cardiac Arrhythmias Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

Ergashali Y. Tursunov – Junior Researcher, Cardiac Arrhythmias Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Закиров Нодир Узевич – д.м.н., гл.н.с., лаборатория аритмий сердца, РСНПМЦК

Кеворков Амаяк Георгиевич – к.м.н., с.н.с., лаборатория аритмий сердца, РСНПМЦК

Расулов Алишер Шарофович – м.н.с., лаборатория аритмий сердца, РСНПМЦК

Турсунов Эргашали Яндашалиевич – м.н.с., лаборатория аритмий сердца, РСНПМЦК

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов

Антон Павлович Переверзев¹, Даниэлла Андреевна Шевченко²,
Анастасия Витальевна Филиппова³, Андрей Аполлонович Кириченко¹,
Ирина Федоровна Кроткова¹, Ольга Дмитриевна Остроумова^{1*}

¹ Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

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

³ Российский университет дружбы народов.
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Эффективное и безопасное лечение пациентов с полиморбидной патологией является актуальной задачей современного здравоохранения. Особую сложность представляет собой лечение пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, требующей комплексного подхода к лечению и выработке особого, так называемого «пациент-ориентированного подхода». Современные научные данные свидетельствуют о том, что применение препарата с мультимодалными свойствами левокарнитина в составе комплексной терапии у таких пациентов способствует повышению ее эффективности. Так, показано, что левокарнитин может оказывать благоприятное воздействие на уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, особенно имеющих избыточный вес и ожирение. Эффективен левокарнитин и в комплексной терапии сердечной недостаточности, что было изучено в нескольких клинических исследованиях, где продемонстрирована его способность увеличивать фракцию выброса левого желудочка, ударный объем крови и другие показатели. Оптимизация биодоступности оксида азота (NO) и снижение системного окислительного стресса на фоне приема левокарнитина играет важную положительную роль в комплексной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом, уменьшая количество ангинозных приступов. Поскольку левокарнитин обладает мощными антиоксидантными эффектами, он оказывает и нейропротективное действие. При нарушении функции почек вследствие ускорения элиминации и нарушения реабсорбции развивается дефицит левокарнитина в тканях организма, в связи с чем Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (USFDA) было принято решение о возможности применения левокарнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе. Таким образом, учитывая положительные эффекты левокарнитина при ряде часто сочетающихся заболеваний, он может рассматриваться как препарат выбора в лечении пациентов с полиморбидной патологией.

Ключевые слова: полиморбидность, коморбидность, левокарнитин, ацетилкарнитин.

Для цитирования: Переверзев А.П., Шевченко Д.А., Филиппова А.В., Кириченко А.А., Кроткова И.Ф., Остроумова О.Д. Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):139-146. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-11

Levocarnitine for the Treatment of Polymorbid Patients

Anton P. Pereverzev¹, Daniella A. Shevchenko², Anastasia V. Filippova³, Andrey A. Kirichenko¹, Irina F. Krotkova¹, Olga D. Ostroumova^{1*}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

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

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Effective and safe treatment of patients with polymorbidity is an urgent task of modern healthcare. Of particular difficulty is the treatment of patients with cardiovascular comorbidity, which requires an integrated approach to the treatment and development of a special, so-called patient-oriented approach. Modern scientific evidence proposes the use of levocarnitine, as part of complex therapy to increase its effectiveness. So, it was shown that levocarnitine can have a beneficial effect on blood pressure in patients with hypertension, especially those who are overweight and obese. Levocarnitine is also effective in the treatment of heart failure, which has been studied in several clinical studies, which demonstrated its ability to increase the ejection fraction of the left ventricle, stroke volume of blood and other indicators. Optimization of the bioavailability of nitrogen oxide (NO) and a decrease in systemic oxidative stress while taking levocarnitine plays an important positive role in complex therapy in patients with coronary artery disease: exertional angina and post-infarction cardiosclerosis, reducing the number of anginal attacks. Since levocarnitine has powerful antioxidant effects, it also has the neuroprotective effect found in in vitro studies in animal experiments. In case of impaired renal function, due to accelerated elimination and impaired reabsorption, a deficiency of levocarnitine in the body tissues develops, and therefore the US Food and Drug Administration (US FDA) decided on the possibility of using levocarnitine in patients on hemodialysis. Thus, taking into account the positive effects of levocarnitine in a number of frequently combined diseases, it can be considered as the drug of choice in the treatment of patients with polymorbidity.

Keywords: polymorbidity, comorbidity, levocarnitine, acetylcarnitine.

For citation: Pereverzev A.P., Shevchenko D.A., Filippova A.V., Kirichenko A.A., Krotkova I.F., Ostroumova O.D. Levocarnitine for the Treatment of Polymorbid Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):139-146. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-11

Received/Поступила: 19.02.2020

Accepted/Принята в печать: 20.02.2020

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

Введение

Полиморбидность – наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития [1]. Под коморбидностью понимают сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой [1]. Наконец, под мультиморбидностью понимают сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза, при этом не подразумевается каких-либо причинно-следственных отношений и статистических характеристик [1]. По данным ВОЗ (www.who.int) максимальное увеличение распространенности мультиморбидности обычно приходится на два периода: в возрасте от 50 до 60 лет и после 75 лет [2]. Возраст является сильным фактором риска многочисленных хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого и особенно старческого возраста характерна полиморбидность и коморбидность, распространенность которых может достигать 62% среди людей 65-74 лет и 82% среди лиц ≥ 85 лет [1,3,4]. При этом по прогнозам Всемирной организации здравоохранения в период с 2015 по 2050 гг. число людей в возрасте 60 лет и старше возрастет с 0,9 до 2 млрд (с 12% до 22% в общей численности населения мира), а, следовательно, ожидается и увеличение количества полиморбидных больных. Так, по данным исследования РЕКВАЗА [5] у 91% пациентов, вошедших в исследование, имелись сопутствующие заболевания, а их количество увеличивалось прямо пропорционально возрасту пациентов ($p < 0,001$) [5].

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) коморбидность является характерной особенностью, которая во многом определяет прогноз, клиническую картину, а также продолжительность и качество жизни пациентов [1,5,6].

Повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия, увеличение толщины комплекса интимамедиа сонных артерий – все это может способствовать развитию острых нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и нарушения функции почек [5,7].

В регистровом исследовании А.А. Низов и соавт. [5] показали, что в структуре заболеваемости кардиоваскулярная коморбидность занимала одно из ведущих мест. В период с 2012 по 2016 гг. частота различных сочетаний ССЗ возросла с 82% ($n=820$) до 89,7% ($n=897$), при этом наиболее часто отмечались сочетание артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 37,6% ($n=376$) больных; сочетание АГ и ХСН отмечено у 42,7% ($n=427$) пациентов, а АГ, ХСН и постинфарктного кардиосклероза – у 9,4% ($n=94$). Только АГ, без других сопутствующих

ССЗ, имели лишь 10,3% ($n=103$) пациентов, вошедших в исследование [5].

Наличие у пациента АГ, ИБС, ХСН, а также фибрилляции предсердий является факторами риска развития сосудистых когнитивных нарушений и деменции. Даже без развития инсультов повышение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает риск развития умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых (деменции) – на 9% [1,8]. Также АГ, ФП, ХСН ассоциированы с повышенным риском возникновения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), что тоже повышает риск возникновения деменции – в 5-9 раз [1,8].

ХСН также является фактором риска развития когнитивных нарушений (риск когнитивных расстройств наиболее высок при снижении фракции выброса левого желудочка ниже 30%), среди других факторов риска следует упомянуть фибрилляцию предсердий и гипергликемию. К другим причинам, предрасполагающим к развитию когнитивных нарушений у пациентов с коморбидными ССЗ, относят пожилой возраст, уровень образования, снижение уровня альбумина, натрия и калия в крови [1,9].

Имеется и прямая корреляция между наличием ССЗ и хронической болезнью почек (ХБП). Так, в крупном исследовании A.S. Go с соавт. [10], в котором принимали участие более 1,1 млн. пациентов, было показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [10,11]. Сходные данные были получены и в систематическом обзоре, в который вошли данные более 1,4 млн пациентов [12].

Имеющиеся данные диктуют необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с коморбидными заболеваниями и выработке особого, пациент-ориентированного подхода.

Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов

При наличии коморбидных заболеваний увеличивается число показаний к назначению лекарственных средств (ЛС), в связи с чем возникает необходимость выделять обязательные показания (на основании доказанной эффективности конкретной группы ЛС без адекватного варианта замены на ЛС другой группы) и показания к возможному применению (доказанное благоприятное влияние на прогноз, клиническое течение заболевания, качество жизни пациента, при наличии альтернативной замены на ЛС другой группы) [1]. Однако возможное показание может оказаться даже более предпочтительным при условии

наличия ≥ 2 одновременных показаний и для лечения сопутствующей патологии у конкретного пациента [1]. Таким образом, у коморбидных пациентов (в том числе, с наличием нескольких одновременно протекающих заболеваний сердечно-сосудистой системы) в дополнение к обязательным назначениям предпочтительно назначение ЛС с множественными (два и более) показаниями с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов [1].

Одним из таких препаратов является левокарнитин. Данный препарат может быть эффективно использован в составе комплексной терапии пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией; с первичным и вторичным дефицитом левокарнитина, в том числе, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе; кардиомиопатиями, ишемической болезнью сердца (также стенокардия, острый инфаркт миокарда, постинфарктные состояния); гипоперфузией вследствие кардиогенного шока и другими нарушениями метаболизма в миокарде и ряде других показаний (www.grls.rosminzdrav.ru).

Левокарнитин представляет собой производное аминокислоты лизина. Он синтезируется преимущественно в печени, также и в почках, а затем доставляется в другие ткани, в основном, в сердечную и скелетную мускулатуру [13]. Одной из основных функций левокарнитина является транспорт жирных кислот через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для образования АТФ в процессе бета-окисления [14].

Постоянство содержания левокарнитина в организме обеспечивается его биосинтезом, абсорбцией из пищи, последующей элиминацией и реабсорбцией почками [13]. Биодоступность левокарнитина при пероральном приеме составляет 14-18% от общей дозы [13]. Для повышения биодоступности была разработана лекарственная форма на основе ацетилкарнитина – естественного эфира левокарнитина [13-17]. Другим способом повышения биодоступности левокарнитина и быстрого насыщения организма левокарнитином является его парентеральное введение.

С возрастом, а также вследствие некоторых патологических и физиологических процессов (диета с дефицитом левокарнитина и других аминокислот, длительное парентеральное питание, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы, метилмалоновая ацидемия и ацидурия, пропионовая ацидемия, изовалериановая ацидемия, тяжелые нарушения функции печени, тяжелая диарея или тяжелое нарушение функции почек, вследствие чего происходит массивная потеря левокарнитина, диализ, сепсис, массивные ожоги, большие операции на желудочно-кишечном тракте, прием мельдония, блокирующего эндогенное образование левокарнитина, а также прием ЛС, обладающих токсичностью в отношении митохондрий, например,

вальпроатов, и т.д.) может развиваться нарушение функции митохондрий, и уровень карнитина в клетках снижается [18]. Клинически дефицит левокарнитина в организме может проявляться миопатией, кардиомиопатией, гипогликемией, тошнотой, рвотой, ощущением усталости, болями в животе, нарушениями когнитивных функций [19,20]. В эксперименте на пожилых крысах ALCAR было показано, что обогащение их рациона левокарнитином способствовало нивелированию возрастных изменений в функционировании митохондрий печени, митохондрий скелетной и сердечной мышц, снижению окислительного стресса и улучшению когнитивных функций [21-25]. Исследования А.А. Спасова и соавт. [26-28] показали, что у здоровых крыс на фоне дефицита левокарнитина возможно развитие жировой дистрофии печени и атрофия скелетных мышц, а также снижение функциональных резервов миокарда и физической работоспособности [26-28].

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ХСН, ишемией миокарда, дислипидемией, заболеваниями периферических сосудов) и/или сахарным диабетом независимо от их возраста также наблюдается абсолютный или относительный дефицит левокарнитина [29-31]. Потенциальные механизмы положительных эффектов левокарнитина при данных заболеваниях включают увеличение метаболизма глюкозы за счет стимулирования аэробного гликолиза, снижение токсического действия длинноцепочечного ацил-КоА в миоцитах, увеличение коронарного кровотока и антиаритмический эффект, а также ингибирование продукции свободных радикалов (антиоксидантное действие) [29].

Далее приведены результаты исследований эффективности и безопасности применения левокарнитина при некоторых наиболее часто встречающихся и сочетающихся между собой сердечно-сосудистых и цереб्रो-васкулярных заболеваниях, а также хронической болезни почек.

Артериальная гипертензия

Левокарнитин может оказывать благоприятное воздействие на уровень АД у пациентов с АГ. Точный патофизиологический механизм этого феномена до конца не изучен. Однако предполагают, что снижение АД на фоне приема левокарнитина может быть обусловлено его влиянием на простагландины [32] или оптимизацию биодоступности оксида азота (NO) и, как следствие этого, на улучшение функции эндотелия сосудов [33].

В систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований влияния левокарнитина на уровень систолического и диастолического АД, проведенного М. Askarpour и соавт.

[34], было показано, что назначение левокарнитина приводило к статистически значимому снижению диастолического АД (ДАД; $-1,162$ мм рт.ст.; 95% доверительный интервал [ДИ] $[-2,020; -0,303]$; $p=0,008$) без влияния на систолическое АД ($-0,085$ мм рт.ст.; 95% ДИ $[-1,45; -1,285]$; $p=0,903$). Особый интерес представляет анализ подгрупп, который выявил, что снижение ДАД происходило у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ($-1,232$ мм рт.ст.; 95% ДИ $[2,297; -0,167]$; $p=0,023$) и в дозах <2 г/сут ($-1,639$ мм рт.ст.; 95% ДИ $[-3,038; -0,240]$; $p=0,022$) [34].

Можно предположить, что снижение ДАД на фоне приема левокарнитина у пациентов с избыточной массой тела и ожирением было обусловлено, в том числе, уменьшением инсулинорезистентности, которая является центральным механизмом повышения АД у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Данные литературы свидетельствуют о благоприятном влиянии производного левокарнитина – ацетилкарнитина на инсулинорезистентность. В исследовании P. Ruggenenti и соавт. [35] было показано, что прием ацетилкарнитина внутрь в дозе 1 г 2 р/сут статистически значимо повышал скорость утилизации глюкозы с $4,89 \pm 1,47$ до $6,72 \pm 3,12$ мг/кг массы тела в мин ($p=0,003$, с поправкой по методу Бонферрони). Также авторами отмечалось статистически значимое снижение САД, а в группе пациентов с высокой скоростью утилизации глюкозы наблюдалось также статистически значимое снижение ДАД. Все пациенты отметили удовлетворительную переносимость лечения. На основании полученных данных авторами сделан вывод о том, что прием ацетилкарнитина способствует уменьшению инсулинорезистентности [35].

В систематическом обзоре и мета-анализе Y. Xu и соавт. [36], в котором изучалось влияние левокарнитина на инсулинорезистентность (в анализ вошло 5 рандомизированных клинических исследований), было подтверждено положительное влияние левокарнитина на инсулинорезистентность (индекс инсулинорезистентности – HOMA-IR), которая статистически значимо уменьшалась пропорционально длительности применения препарата [взвешенная разность средних (ВРС) $-0,724$; 95% ДИ $[-0,959; -0,488]$; $p<0,0001$]; p -значения для показателей HOMA-IR через 3, 6, 9, 12 мес составили 0,875, 0,165, 0,031, 0,007, соответственно [36].

Хроническая сердечная недостаточность

Как уже было отмечено, левокарнитин является прямым антиоксидантом, способствующим нейтрализации свободных радикалов кислорода, а также способствует подавлению их синтеза в дыхательной цепи митохондрий. Снижение уровня активных форм кислорода тормозит образование пероксинитрита – вещества, образующегося при действии супероксид-анионов на ра-

дикалы оксида азота, что увеличивает биодоступность NO – универсального вазодилатора, приводя к снижению пред- и постнагрузки на сердце [37].

Эффективность левокарнитина в комплексной терапии сердечной недостаточности изучена в нескольких клинических исследованиях. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном I. Rizo [38], в которое вошли 70 пациентов с ХСН, была выявлена более высокая трехлетняя выживаемость в группе лиц, получавших левокарнитин, по сравнению с группой плацебо [38]. В мета-анализе 17 рандомизированных клинических исследований, проведенном X. Song (1625 пациентов с ХСН) было показано, что применение левокарнитина повышало эффективность терапии сердечной недостаточности, которая оценивалась по снижению функционального класса по NYHA [отношение шансов (ОШ) $=3,47$; 95% ДИ $2,49-4,82$; $p<0,01$], увеличением фракции выброса левого желудочка (ВРС $4,14\%$; $p=0,01$), ударного объема (ВРС $8,21$ мл; $p=0,01$), сердечного выброса (ВРС $0,88$ л/мин; $p<0,01$) и соотношения Е/А (ВРС $0,23$; $p<0,01$). Было отмечено статистически значимое уменьшение уровня мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide, BNP) в крови (ВРС $-124,60$ пг/мл; $p=0,01$) и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP; ВРС $-510,36$ пг/мл; 95% ДИ $[-785,42; -235,30]$; $p<0,01$), конечно-систолического размера левого желудочка (ВРС $-4,06$ мм; 95% ДИ $[-6,57; -1,55]$ $p<0,01$), конечно-диастолического размера левого желудочка (ВРС $-4,79$ мм; 95% ДИ $[-7,08; -2,49]$; $p<0,01$) и конечно-систолического объема левого желудочка (ВРС $-20,16$ мл; 95% ДИ $[-35,65; -4,67]$; $p<0,01$). На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что добавление левокарнитина в схему лечения пациентов с ХСН является эффективной мерой для улучшения контроля клинических симптомов и структурно-функциональных характеристик левого желудочка, что также способствует статистически значимому снижению уровня BNP и NT-proBNP [38,39].

В открытом сравнительном исследовании M.E. Можейко и соавт. [40], в которое вошли 120 коморбидных пациентов с АГ, ИБС, осложненной ХСН с сохраненной фракцией выброса в сочетании с кардиогенной энцефалопатией, получавшие лечение парентеральным введением препарата левокарнитина – Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (в течение 10 дней в дозе 1 г/сут однократно в добавление к основной терапии) было показано улучшение психического статуса по шкале MMSE на 23% и увеличение отношения транзитных потоков с $0,70 \pm 0,07$ до $0,77 \pm 0,05$, а также тенденция по увеличению мозгового кровотока и повышению переносимости физической нагрузки [40].

Стенокардия напряжения

Оптимизация биодоступности NO и снижение системного окислительного стресса на фоне приема левокарнитина играет важную положительную роль и в комплексной терапии у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом [33]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании L. Cacciatore и соавт. [41], в котором приняли участие 200 пациентов со стенокардией напряжения, было выявлено, что назначение дополнительно к стандартной комплексной терапии ИБС левокарнитина в дозе 2 г/сут в течение 6 мес приводило к статистически значимому снижению количества экстрасистол в покое и к повышению толерантности к физическим нагрузкам [41]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании A. Cherchi и соавт. [42] с участием 44 мужчин со стенокардией напряжения также показано, что пероральный прием 2 г/сут левокарнитина в течение 4 нед обуславливал статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке по сравнению с группой плацебо [42]. В третьем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном R.N. Iyer и соавт. [43], у 47 пациентов обоего пола со стабильной стенокардией напряжения добавление к стандартной терапии левокарнитина *per os* в дозе 2 г/сут в течение 3 мес увеличивало продолжительность дозированной физической нагрузки и уменьшило время, необходимое для возвращения сегмента ST на электрокардиографии (ЭКГ) к исходному уровню после физической нагрузки в сравнении с плацебо [43].

Следовательно, данные имеющихся плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что добавление перорального левокарнитина к комплексной терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения улучшает переносимость физических нагрузок.

Дисциркуляторная энцефалопатия. Ишемический инсульт

Поскольку левокарнитин обладает мощными антиоксидантными эффектами, он оказывает и нейропротективное действие, обнаруженное в исследованиях *in vitro*, в экспериментах на животных. Так, выявлена прямая корреляция между концентрацией свободных жирных кислот в спинномозговой жидкости и вероятностью развития ишемического инсульта, особенно кардиоэмболического подтипа [44].

В другой работе В.И. Головкин и соавт. [45] изучали эффекты внутривенного введения препарата левокарнитина (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл), назначаемого в течение 10 дней по 1 г/сут однократно мужчинам

старческого возраста, страдающим АГ, ИБС в сочетании с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II и III степени в сравнении с контрольной группой. Все пациенты принимали основную этиопатогенетическую терапию. Назначение левокарнитина статистически значимо увеличило дистанцию ходьбы на 74%, устойчивость внимания и работоспособность (таблица Шульте) – на 48%, запоминание слов (тест Мини-Ког) увеличилось в 3 раза. На основании полученных данных авторы рекомендуют прием левокарнитина больным с ДЭ и кардиоцеребральным синдромом [45].

В исследовании безопасности и эффективности левокарнитина у больных в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта, проведенном Л. В. Чичановской и соавт. [46], приняли участие 60 пациентов, которых разделили на следующие группы: 1-я группа получала левокарнитин (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, 500 мг внутримышечно 2 р/сут в течение 7 дней с повторным курсом через 10 дней) в комплексной терапии 2-го этапа постинсультной реабилитации, 2-я группа – стандартную терапию. Эффективность лечения оценивали по шкалам NIHSS, индекс Бартел, MFI-20, HADS, ВАШ на 1-й, 7-10-й и 28-30-й день лечения. Было выявлено снижение частоты жалоб как церебрального, так и общесоматического характера в сочетании с уменьшением неврологического дефицита (шкала NIHSS). Кроме того, значимо снизился уровень общей астении и психоэмоциональных нарушений, что привело к уменьшению доли больных, зависящих от посторонней помощи [46].

Положительное влияние на течение различных заболеваний центральной и периферической нервной системы, особенно сосудистого генеза, обладает производное левокарнитина – ацетилкарнитин. Особенностью данного ЛС является то, что оно структурно похоже на ацетилхолин и обладает холиномиметическим, трофическим и нейропротективным действием [47-50].

Ацетилкарнитин показан в составе комплексной терапии пациентам с церебральной сосудистой деменцией, начальной деменцией альцгеймеровского типа, при снижении умственной работоспособности для улучшения концентрации, памяти, а также при периферической нейропатии, первичных и вторичных инволютивных синдромах на фоне сосудистых энцефалопатий (www.grls.rosminzdrav.ru).

Хроническая болезнь почек/гемодиализ

При нарушении функции почек, вследствие ускорения элиминации и нарушения реабсорбции развивается дефицит левокарнитина в тканях организма, в связи с чем Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US FDA, www.fda.gov) было принято решение о возможности

применения левокарнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе [51].

В систематическом обзоре 18 рандомизированных исследований, выполненном J.M. Hurot и соавт. [52], в который вошли данные 482 пациентов, находящихся на диализе, было выявлено повышение уровня гемоглобина в общем анализе крови на фоне применения левокарнитина до назначения им эритропоэтина. Также показано, что регулярное применение левокарнитина способствует уменьшению дозы эритропоэтина и замедлению развития резистентности к нему [52].

В двух других исследованиях применение левокарнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе, было ассоциировано с укорочением периода госпитализации [53,54]. Национальный почечный фонд (National Kidney Foundation) рекомендует введение левокарнитина пациентам на гемодиализе, которые не отвечают на стандартную терапию и/или имеют нежелательные реакции (например, мышечные судороги или гипотонию во время диализа, сильную усталость, слабость скелетных мышц или миопатию, кардиомиопатию и анемию), а также тем больным, которым требуется применение больших доз эритропоэтина [55]. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендовано внутривенное введение левокарнитина в дозе 20 мг/кг массы тела в конце сеанса диализа [56]. Прием левокарнитина таким пациентам не рекомендуется [57].

Кроме того, имеются данные, что левокарнитин может быть использован для профилактики и лечения лекарственно-индуцированной недостаточности левокарнитина в организме, вызванной митохондриальной дисфункцией (например, на фоне приема вальпроевой кислоты), поражением почек (циклоsporин А), а также нарушением функции печени (этанол) [58].

Безопасность применения левокарнитина у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных средств

Полиморбидность и пожилой/старческий возраст являются факторами риска полипрагмазии (одновременное назначение пациенту 5 и более ЛС) и нежелательных реакций, вызванных межлекарственными взаимодействиями вследствие одновременного применения большого количества ЛС [59-61]. В связи с этим важно оценить потенциальную возможность левокарнитина вступать в межлекарственные взаимодействия.

Группой авторов (Ших Е.В. и соавт.) изучалось влияние левокарнитина на каталитическую активность CYP3A4 (цитохром, метаболизирующий подавляющее большинство ЛС) электрохимическими методами для прогнозирования потенциальных межлекарственных взаимодействий с ЛС – субстратами данного цитохрома

[62]. Выявлено, что левокарнитин не влияет на каталитический ток, регистрируемый при взаимодействии маркерного субстрата с ферментом, иными словами, не оказывает модулирующего действия на CYP3A4. Таким образом, левокарнитин обладает хорошим профилем безопасности в аспекте потенциальных межлекарственных взаимодействий [13,62].

Заключение

В Российской Федерации зарегистрирован левокарнитин под торговым наименованием Элькар®, производимый компанией ПИК-ФАРМА, который доступен в различных лекарственных формах (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, гранулы шипучие для приготовления раствора для приема внутрь, раствор для приема внутрь), что позволяет использовать его как парентерально (в случаях, когда необходимо быстро насытить ткани левокарнитином, например, у пациентов с ишемическим инсультом, гипоксией мозга, дисциркуляторной энцефалопатией, при первичном и вторичном дефиците левокарнитина, в том числе, у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе; при кардиомиопатиях, ишемической болезни сердца и др. в составе комплексной терапии), так и энтерально (например, с целью длительного поддержания эффективной концентрации левокарнитина в крови после курса парентерального введения препарата; www.grls.rosminzdrav.ru).

Как было показано в ряде исследований [45,46], схема лечения пациентов, включающая курс парентерального введения левокарнитина в течение 10 дней с последующим переводом пациентов на пероральный прием левокарнитина обеспечила статистически значимое улучшение состояния пациентов, потому она может быть рекомендована для рутинного применения при отсутствии противопоказаний [45,46].

Отметим, что в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат на основе производного левокарнитина – ацетилкарнитин (Карницетин®, компания ПИК-ФАРМА), обладающий большей биодоступностью по сравнению с левокарнитином. Данная молекула является природным биологическим веществом, присутствующим в различных органах и тканях, в том числе, в центральной нервной системе, печени, почках, биологическое действие которого заключается в поставке активированного ацетата непосредственно в матрикс митохондрий для образования ацетил-КоА, участвующего в цикле трикарбоновых кислот (www.grls.rosminzdrav.ru). За счет оптимизации энергетических процессов при меньшем потреблении клетками кислорода ацетилкарнитин защищает ткани от ишемии, что особенно актуально для нейронов коры головного мозга. Также данное вещество обладает холиномиметическими свойствами.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности применения левокарнитина в составе комплексной фармакотерапии у пациентов с ССЗ, заболеваниями нервной системы, почек и др., которые часто одновременно протекают у одного и того же больного. Следовательно, этот препарат представляется средством выбора для включения в комплексную схему лечения коморбидных пациентов.

References / Литература

- Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Munich: Munich Center for the Economics of Aging; 2013. [cited by Jul 27, 2019]. Available from: <http://www.share-project.org/home0/wave-4.html>.
- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. J Am Geriatr Soc. 2012 Oct;60(10):E1-E25. DOI:10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
- Nizov A.A., Suchkova E.I., Dashkevich O.V., Trunina T.P. Cardiovascular comorbidity in the actual clinical practice of an outpatient physician. Comparative register study in the Ryazan region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):70-5 (In Russ.) [Низов А.А., Сучкова Е.И., Дашкевич О.В., Трунина Т.П. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(2):70-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-70-75.
- DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014;52(8):688-94. DOI:10.1097/MLR.000000000000166.
- Vertkin A.L. Patient comorbidity. A guide for practitioners. Moscow: Eksmo; 2015 (In Russ.) [Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо; 2015].
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Dementia. A guide for doctors. Third edition. Moscow: MEDpress-inform; 2011 (In Russ.) [Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменция. Руководство для врачей. 3-е издание. М.: МЕДпресс-информ; 2011].
- Tkacheva O.N., Cherdak M.A., Mkhitarian E.A. Acetylsalicylic acid in the prevention of ischemic stroke: ways to increase efficiency and safety. Russian Medical Journal. 2017;(25):1880-3. (In Russ.) [Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности. Российский Медицинский Журнал. 2017;(25):1880-3].
- 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(13):1296-305. DOI:10.1056/NEJMoa041031
- Afsar B., Turkmen K., Covic A., Kanbay M. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. Int J Nephrol. 2014;2014:767424. DOI:10.1155/2014/767424.
- Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2006;17(7):2034-47. DOI:10.1681/ASN.2005101085.
- Sizova Z.M., Shikh E.V., Makhova A.A. The use of L-carnitine in general medical practice. Ter Arkhiv. 2019;91(1):114-20 (In Russ.) [Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. Терапевтический Архив. 2019;91(1):114-20. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000040.
- Rebouche C.J. Carnitine. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006: 537-44.
- Rebouche C.J. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. Ann NY Acad Sci. 2004;1033:30-41. DOI:10.1196/annals.1320.003.
- De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levocarnitine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs RD. 2002;3(4):223-31. DOI:10.2165/00126839-200203040-00001.
- Gross C.J., Henderson L.M., Savaiano D.A. Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes. Biochim Biophys Acta. 1986;886(3):425-33. DOI:10.1016/0167-4889(86)90178-3.
- Costell M., O'Connor J.E., Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. Biochem Biophys Res Commun. 1989;161(3):1135-43. DOI:10.1016/0006-291x(89)91360-0.
- Duran M., Loof N.E., Ketting D., Dorland L. Secondary carnitine deficiency. J Clin Chem Clin Biochem. 1990;28(5):359-63.
- Pons R., De Vivo D.C. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. J Child Neurol. 1995 Nov;10 Suppl 2:S8-24.

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

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

- Hagen T.M., Ingersoll R.T., Wehr C.M., et al. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(16):9562-6. DOI:10.1073/pnas.95.16.9562.
- Pesce V., Fracasso F., Cassano P., et al. Acetyl-L-carnitine supplementation to old rats partially reverses the age-related mitochondrial decay of soleus muscle by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha-dependent mitochondrial biogenesis. Rejuvenation Res. 2010;13(2-3):148-51. DOI:10.1089/rej.2009.0955.
- Gómez L.A., Heath S.H., Hagen T.M. Acetyl-L-carnitine supplementation reverses the age-related decline in carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) activity in interfibrillar mitochondria without changing the L-carnitine content in the rat heart. Mech Ageing Dev. 2012;133(2-3):99-106. DOI:10.1016/j.mad.2012.01.007.
- Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J., et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(4):1870-5. DOI:10.1073/pnas.261708898.
- Liu J., Head E., Gharib A.M., et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(4):2356-61. DOI:10.1073/pnas.261709299.
- Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., et al. Comparative evaluation of the effect of carnitine stereoisomers and racemate on rat cardio- and hemodynamics in a carnitine-deficient diet. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2006;7:20-7 (In Russ.) [Спасов А.А., Иежица И.Н., Кравченко М.С., и др. Сравнительная оценка влияния стереоизомеров и рацемата карнитина на показатели кардио- и гемодинамики у крыс в условиях карнитиндефицитной диеты. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2006;7:20-7].
- Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., et al. Changes in the myocardium, skeletal muscle and liver in rats under conditions of a carnitine-deficient diet and after administration of optical carnitine isomers. Morphology. 2006; 129 (3): 48-51 (In Russ.) [Спасов А.А., Иежица И.Н., Кравченко М.С., и др. Изменения миокарда, скелетной мускулатуры и печени у крыс в условиях карнитиндефицитной диеты и после введения оптических изомеров карнитина. Морфология. 2006;129(3):48-51].
- Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., et al. Influence of L-, D- and DL-carnitine on morphometric parameters of skeletal muscles and physical performance of laboratory animals in conditions of carnitine-deficient diet. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006;14 (10):441-3 (In Russ.) [Спасов А.А., Иежица И.Н., Кравченко М.С., и др. Влияние L-, D- и DL-карнитина на морфометрические показатели скелетной мускулатуры и физическую работоспособность лабораторных животных в условиях карнитиндефицитной диеты. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 2006;142(10):441-3].
- Lango R., Smolenski R.T., Narkiewicz M., et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Res. 2001 Jul;51(1):21-9. DOI:10.1016/S0008-6363(01)00313-3.
- Engel A.G., Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. Science. 1973;179:899-902. DOI:10.1126/science.179.4076.899.
- Ferrari R., Di Mauro S., Sherwood G., et al. L-Carnitine and its role in medicine. From function to therapy. New York: Academic Press; 1992.
- Cipolla M.J., Nicoloff A., Rebello T., et al. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries through an endothelium-dependent mechanism. J Vasc Surg. 1999;29(6):1097-103. DOI:10.1016/S0741-5214(99)70251-X.
- Astashkin E.I., Glezer M.G., Orekhova N.S., et al. Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction atherosclerosis patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(5):28-32 (In Russ.) [Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С., и др. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(5):28-32].
- Askarpour M., Hadi A., Dehghani Kari Bozorg A., et al. Effects of L-carnitine supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hum Hypertens. 2019;33:725-34. DOI:10.1038/s41371-019-0248-1.
- Ruggenenti P., Cattaneo D., Loriga G., et al. Ameliorating Hypertension and Insulin Resistance in Subjects at Increased Cardiovascular Risk Effects of Acetyl-L-Carnitine Therapy. Hypertension. 2009;54:567-74. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132522.
- Xu Y., Jiang W., Chen G., et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Adv Clin Exp Med. 2017;26(2):333-338. DOI:10.17219/acem/61609.

37. Astashkin E.I., Glezer M.G. The effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases. Medical Advice. 2016;10:94-100 (In Russ.) [Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. Медицинский Совет. 2016;10:94-100].
38. Rizos I. Three year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. Am Heart J. 2000;139(2 Pt 3):120-3. DOI:10.1067/mhj.2000.103917.
39. Song X., Qu H., Yang Z., et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomed Res Int. 2017;2017:6274854. DOI:10.1155/2017/6274854.
40. Mozheiko M.E., Bushueva E.V., Potanina M.V., Ryabikhin E.A. Can the addition of the metabolic drug levocarnitine to optimal drug therapy improve treatment efficacy in elderly patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure and cardiogenic encephalopathy? Consilium Medicum. 2019;21(12):106-11 (In Russ.) [Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В., Рябикин Е.А. Может ли добавление метаболического препарата левокарнитина к оптимальной медикаментозной терапии улучшить эффективность лечения у пожилых больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и кардиогенной энцефалопатией? Consilium Medicum. 2019;21(12):106-11].
41. Cacciatore L., Cerio R., Ciarimboli M., et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. Drugs Exp Clin Res. 1991;17(4):225-35.
42. Cherchi A., Lai C., Angelino F., et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1985;23(10):569-72.
43. Iyer R.N., Khan A.A., Gupta A., et al. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. J Assoc Physicians India. 2000;48(11):1050-2.
44. Wei X.J., Han M., Wei G.C., Duan C.H. Prognostic value of cerebrospinal fluid free fatty acid levels in patients with acute ischemic stroke. Frontiers in Human Neuroscience. 2015;9:402. DOI:10.3389/fnhum.2015.00402.
45. Golovkin V., Zuev A., Privalova M., et al. Cognitive impairment and cardiorespiratory dysfunction in dyscirculatory encephalopathy with cardiocerebral syndrome. Vrach. 2018;29(4):51-3 (In Russ.) [Головкин В., Зюев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиocereбральным синдромом. Врач. 2018;29(4):51-3]. DOI:10.29296/25877305-2018-04-09.
46. Chichanovskaya L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. A study of the safety and efficacy of L-carnitine in patients in the early recovery period of ischemic stroke. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;12(2): (In Russ.) [Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;12(2):]. DOI:10.17116/jnevro2017111712265-69.
47. Tsuji A. Functional relevance of carnitine transporter OCTN2 to brain distribution of L carnitine and acetyl-L-carnitine across the blood-brain barrier. J Neurochem. 2001;79:959-69. DOI:10.1046/j.1471-4159.2001.00621.x.
48. Tagliatela G., Caprioli A., Giuliani A., et al. Spatial memory and NGF levels in aged rats: natural variability and effects of acetyl-L-carnitine treatment. Exp Gerontol. 1996;31(5):577-87. DOI:10.1016/0531-5565(96)00052-6.
49. Angelucci L., Ramacci M.T., Tagliatela G., et al. Nerve growth factor binding in aged rat central nervous system: effect of acetyl-L-carnitine. J Neurosci Res. 1988;20:491-6. DOI:10.1002/jnr.490200413.
50. Piovesan P., Pacifici L., Tagliatela G., et al. Acetyl-L-carnitine treatment increases choline acetyltransferase activity and NGF levels in the CNS of adult rats following total fimbria-fornix transection. Brain Res. 1994;633:77-82. DOI:10.1016/0006-8993(94)91524-5.
51. Guarnieri G., Situlin R., Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. Am J Kidney Dis. 2001;38(4 Suppl 1):63-7. DOI:10.1053/ajkd.2001.27408.
52. Hurot J.M., Cucherat M., Haugh M., Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2002;13(3):708-14.
53. Kazmi W.H., Obrador G.T., Sternberg M., et al. Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2005;25(2):106-15. DOI:10.1159/000084853.
54. Weinhandl E.D., Rao M., Gilbertson D.T., et al. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003. Am J Kidney Dis. 2007;50(5):803-12. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.07.017.
55. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Diseases. 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
56. Eknoyan G., Latos D.L., Lindberg J. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. Am J Kidney Dis. 2003;41(4):868-76. DOI:10.1016/s0272-6386(03)00110-0.
57. Schreiber B. Safety of oral carnitine in dialysis patients. Semin Dial. 2002;15(1):71-2. DOI:10.1046/j.1525-139x.2002.0020a.x.
58. Flanagan J.L., Simmons P.A., Vehige J., et al. Role of carnitine in disease. Nutr Metab (Lond). 2010;7:30. DOI:10.1186/1743-7075-7-30.
59. Tkacheva O.N., ed. General principles of pharmacotherapy in the elderly and senile. Guidelines. M.: Prometheus; 2019 (In Russ.) [Ткачева О.Н., ред. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации. М.: Прометей; 2019].
60. Tkacheva O.N., Pereverzev A.P., Kotovskaya Y.V., et al. Optimization of drug prescribing in elderly and senile patients: can polypharmacy be defeated? Russian Medical Journal. 2017;25:1826-8 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Переверзев А.П., Котовская Ю.В., и др. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? Русский Медицинский Журнал. 2017;25:18-26-8].
61. Sychev D.A., ed. Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions. St. Petersburg: TsOP "Profession"; 2016 (In Russ.) [Сычев Д.А., ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016].
62. Makhova A.A., Shich E.V., Kukes V.G., et al. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: the influence of vitamin B group on diclofenac metabolism. BioNanoScience. 2011;1(1-2):46-52.

About the Author:

Anton P. Pereverzev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Daniella A. Shevchenko – Postgraduate Student, Chair of Public Health and Health Care, Health Economics, Pirogov Russian National Research Medical University

Anastasia V. Filippova – Student, RUDN University

Andrey A. Kirichenko – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Irina F. Krotkova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Переверзев Антон Павлович – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Шевченко Даниэлла Андреевна – аспирант, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Филиппова Анастасия Витальевна – студентка, РУДН

Кириченко Андрей Аполлонович – д.м.н., профессор, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Кроткова Ирина Федоровна – к.м.н., доцент,

кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор,

зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Роль препаратов на основе красного дрожжевого риса в немедикаментозной коррекции дислипидемии при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске (заключение экспертов)

Марат Владиславович Ежов^{1*}, Альберико Катапано², Карлос Эскобар³, Валерий Владимирович Кухарчук¹, Михаил Иванович Воевода⁴, Оксана Михайловна Драпкина⁵, Светлана Анатольевна Шальнова⁵, Антонина Владимировна Стародубова⁶, Виктор Савельевич Гуревич⁷, Игорь Иосифович Шапошник^{8,9}, Ольга Олеговна Большакова¹⁰, Ольга Шонкоровна Ойноткинова¹¹, Асият Сайгидовна Алиева¹⁰

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

² Миланский университет
Италия, 20133, Милан, Виа Бальцаретти, 9

³ Университетская клиника Ла Пас
Испания, 28046, Мадрид, Пасео де ла Кастеллан, 261

⁴ Федеральный исследовательский центр, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины
Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

⁶ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а

⁸ Южно-Уральский государственный медицинский университет
Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

⁹ Городская клиническая больница №1
Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 16

¹⁰ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Российская Федерация относится к странам с высоким сердечно-сосудистым риском. Гиперхолестеринемия является ведущим фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Для достижения целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) используются такие подходы, как изменение образа жизни и фармакологическая коррекция, в основе которой лежит использование статинов. При этом существенная часть населения имеет умеренную гиперхолестеринемию и характеризуется низким или умеренным сердечно-сосудистым риском. Несмотря на то, что следует придерживаться рекомендаций первой линии, одного лишь здорового образа жизни редко бывает достаточно для достижения целевых уровней ХС ЛНП, а это означает, что даже люди с низким и умеренным риском могут в конечном итоге столкнуться с перспективой пожизненной терапии гиполипидемическими препаратами. Эти лица не имеют показаний к липидснижающей терапии, и им обычно рекомендуют изменение диеты и прием пищевых добавок. Были разработаны инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии, которые основаны либо на изменении некоторых «рискованных» пищевых компонентов, либо на поощрении потребления «здоровых» функциональных продуктов питания и/или нутрицевтиков. Нутрицевтики (в России зарегистрированы как биологически активные добавки) – это инновационный способ помочь человеку контролировать уровень ХС ЛНП при низком и умеренном риске, не прибегая к гиполипидемическим препаратам, в качестве нутритивной поддержки гипохолестеринемической диеты. На сегодняшний день стали доступны препараты на основе красного дрожжевого риса (КДР). Препараты на основе КДР могут рассматриваться для применения у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, у которых не достигнут целевой уровень ХС ЛНП и отсутствуют показания к терапии статинами, или имеется непереносимость статинов. В препарате на основе КДР содержится статиноподобное вещество – монаколин К в дозе 3 мг. В рандомизированных клинических исследованиях доказано, что применение качественных препаратов на основе КДР приводит к снижению уровня ХС ЛНП в среднем на 20% без увеличения риска побочных эффектов, характерных для статинов. Оценка биологически активных добавок и функциональных продуктов питания должна в обязательном порядке включать в себя не только доказательства полезных эффектов в отношении влияния на липидный профиль и атеросклероз, но также и доказанную хорошую переносимость. Важным является и производственный стандарт для указанных продуктов, гарантирующий

стандартизацию компонентов и качество. Препараты на основе КДР должны гарантировать отсутствие микотоксина в своем составе. В России необходимы программы по первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с воздействием на гиперхолестеринемию на популяционном уровне.

Ключевые слова: красный дрожжевой рис, гиперхолестеринемия, дислипидемия, низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Ежов М.В., Катапано А., Эскобар К., Кухарчук В.В., Воевода М.И., Драпкина О.М., Шальнова С.А., Стародубова А.В., Гуревич В.С., Шапошник И.И., Большакова О.О., Ойноткинова О.Ш., Алиева А.С. Роль препаратов на основе красного дрожжевого риса в немедикаментозной коррекции дислипидемии при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске (заключение экспертов). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):147-155. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-04

The Role of Red Yeast Rice Based Preparations for Non-Pharmacological Correction of Dyslipidemia in Patients with Low and Moderate Cardiovascular Risk (Expert Opinion)

Marat V. Ezhov^{1*}, Alberico Catapano², Carlos Escobar³, Valery V. Kukharchuk¹, Mikhail I. Voevoda⁴, Oxana M. Drapkina⁵, Svetlana A. Shalnova⁵, Antonina V. Starodubova⁶, Victor S. Gurevich⁷, Igor I. Shaposhnik^{8,9}, Olga O. Bolshakova¹⁰, Olga S. Oynotkinova¹¹, Asiat S. Alieva¹⁰

¹ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia.

² University of Milan. Via Balzaretti 9, Milano, 20133 Italy.

³ University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261, Madrid, 28046 Spain.

⁴ Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Institute of Internal and Preventive Medicine. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

⁵ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

⁶ National Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ustinsky pr. 2/14, Moscow, 109240 Russia

⁷ St. Petersburg State University. 21-linia V.O. 8a, St. Petersburg, 199106 Russia

⁸ South-Ural State Medical University. Vorovskogo ul. 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

⁹ City Clinical Hospital №1. Vorovskogo ul. 16, Chelyabinsk, 454048 Russia

¹⁰ Almazov National Medical Research Center. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The Russian Federation is among countries with high cardiovascular risk. Hypercholesterolemia is a leading risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular diseases. To achieve low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) targets, such approaches as lifestyle changes and pharmacological correction, based on the use of statins, are applied. At the same time, a significant proportion of the population has moderate hypercholesterolemia and is characterized by low or moderate cardiovascular risk. Although first-line recommendations should be followed, a healthy lifestyle alone is not enough to achieve target levels of LDL-C, which means that even people with low to moderate risk may end up with the prospect of lifelong therapy with lipid-lowering drugs. These individuals do not have an indication for lipid-lowering therapy, and they are usually recommended a change in diet and supplementation. Innovative nutritional strategies have been developed to manage dyslipidemia. They were based either on changing some "risky" food components or on encouraging the consumption of "healthy" functional foods and/or nutraceuticals. Nutraceuticals (registered as food supplements in Russia) is an innovative way to help control LDL-C at low and moderate risk individuals without lipid-lowering drugs and as nutritive support for the cholesterol-lowering diet. Red yeast rice (RYR) based preparations have been already developed and available at the moment. RYR based preparations can be considered in patients with low and moderate cardiovascular risk, who have not reached the target level of LDL-C and have no indications for statin therapy or have statin intolerance. RYR based preparations contains a statin-like substance monacolin K in a dose of 3 mg. In randomized clinical trials, it was proved that the use of high-quality RYR nutraceutical leads to a decrease in LDL-C by an average of 20% without increasing the risk of side effects like for statins. Evaluation of dietary supplements and functional foods should necessarily include not only evidence of beneficial effects with respect to effects on the lipid profile and atherosclerosis, but also proven good tolerability. The manufacturing standard for these products is also important, guaranteeing component standardization and quality. RYR analogues should guarantee the absence of mycotoxin in their composition. In Russia, programs are needed for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases with effects on hypercholesterolemia at the population level.

Keywords: red yeast rice, hypercholesterolemia, dyslipidemia, low and moderate cardiovascular risk.

For citation: Ezhov M.V., Catapano A., Escobar C., Kukharchuk V.V., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Shalnova S.A., Starodubova A.V., Gurevich V.S., Shaposhnik I.I., Bolshakova O.O., Oynotkinova O.S., Alieva A.S. The Role of Red Yeast Rice Based Preparations for Non-Pharmacological Correction of Dyslipidemia in Patients with Low and Moderate Cardiovascular Risk (Expert Opinion). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):147-155. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-04

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

Received / Поступила: 28.01.2020

Accepted / Принята в печать: 29.01.2020

Введение. Дислипидемия – ведущая причина сердечно-сосудистых осложнений

Российская Федерация (РФ) относится к странам с высоким сердечно-сосудистым риском. Одной из ключевых целей национального проекта «Здравоохранение» является снижение смертности населения от

сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а гиперхолестеринемия является ведущим фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [1]. Повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) связано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), и многочисленные рандоми-

зированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали, что снижение уровня ХС ЛНП существенно уменьшает риск ИБС и АССЗ [2-5].

Необходимо раннее выявление нарушений липидного обмена, и повсеместный скрининг уровня ХС и ХС ЛНП в рамках диспансерного наблюдения способствует своевременному выявлению дислипидемии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, обеспечивает проведение эффективной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В современных рекомендациях определены целевые уровни ХС ЛНП на основе категорий риска ССЗ. Для достижения целевых показателей используются такие подходы, как изменение образа жизни и фармакологическая коррекция, в основе которой лежит использование статинов [6]. Однако статины не обеспечивают полной элиминации риска АССЗ, даже если другие факторы риска атеросклероза находятся под контролем [7]. В таких случаях может быть показано применение статина в комбинации с эзетимибом или ингибиторами PCSK9 [4,5].

Однако существенная часть населения имеет невыраженную гиперхолестеринемию, и характеризуется низким или умеренным риском ССЗ [8]. Несмотря на то, что следует придерживаться рекомендаций первой линии, одного лишь здорового образа жизни редко бывает достаточно для достижения целевых показателей ХС ЛНП, а это означает, что даже люди с низким и умеренным риском могут в конечном итоге столкнуться с перспективой пожизненной терапии гиполипидемическими препаратами. Эти лица не имеют показаний к липидснижающей терапии, и им обычно рекомендуют изменения образа жизни, которые могут включать изменение диеты и прием пищевых добавок [6]. Были разработаны инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии, которые основаны либо на изменении некоторых «рискованных» пищевых компонентов, либо на поощрении потребления «здоровых» функциональных продуктов питания и/или нутрицевтиков.

Нутрицевтики (в РФ зарегистрированы как биологически активные добавки – БАДы) – это инновационный способ помочь контролировать уровень ХС ЛНП при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске, не прибегая к гиполипидемическим препаратам, в качестве нутритивной поддержки гипохолестеринемической диеты. На сегодняшний день стали доступны препараты красного дрожжевого риса (КДР). Красный дрожжевой рис это рис, полученный путем ферментации обычного риса дрожжевыми грибами, который обладает гипохолестеринемическим эффектом из-за присутствия биологически активных соединений (монаколинов), ингибирующих гидроксиметилглутарилкофермент А редуктазу [9].

Термин «нутрицевтический продукт» был предложен в 1989 г. Стивенем де Фелис, и объединяет понятия «нутриент» (питательный продукт или пищевой компонент) и «фармацевтика» (наука о лекарственных препаратах). Этот термин указывает на возможность применения нутрицевтических продуктов при патологических состояниях, и, следовательно, на необходимость рассматривать их в качестве аналогов фармацевтических препаратов. Согласно первоначальному определению нутрицевтики представляют собой «продукты питания или их компоненты, несущие пользу для здоровья, включая профилактическое и/или лечебное воздействие при некоторых заболеваниях». Однако термин «нутрицевтический» часто используют неверно, совмещая такие понятия, как пищевые добавки, функциональные пищевые продукты, пребиотики, пробиотики и/или препараты из растительного сырья.

Нутрицевтики по определению отличаются от биологически активных и других пищевых добавок даже при одинаковой форме их введения (например, в форме драже, таблеток, капсул или растворов). Основные отличия можно резюмировать следующим образом:

- нутрицевтики не только обогащают диету, но также способствуют и/или помогают профилактике и/или лечению некоторых заболеваний и нарушений здоровья;
- нутрицевтики предназначены для применения в составе обычной пищи или в качестве компонента питания/диеты;
- нутрицевтики – это активные вещества, извлеченные из пищевых продуктов растительного (фитокомплексы) или животного происхождения, сконцентрированные и назначаемые в удобной фармацевтической форме;
- научные данные доказали эффективность нутрицевтиков для коррекции определенных нарушений здоровья;
- пищевые добавки – это составы на основе микронутриентов, часто многокомпонентные, содержащие пищевые ингредиенты, например, витамины, минералы, аминокислоты, либо другие растительные или диетические вещества, но специально не предназначены для профилактики и/или лечения нарушений здоровья;
- пищевые добавки и продукты из растительного сырья следует использовать при необходимости дополнительного введения в организм одного или нескольких микро- или макронутриентов;
- пищевые добавки, про-/пребиотики и/или продукты из растительного сырья не должны обладать клинически доказанной эффективностью в отношении специфических нарушений здоровья, но они могут спо-

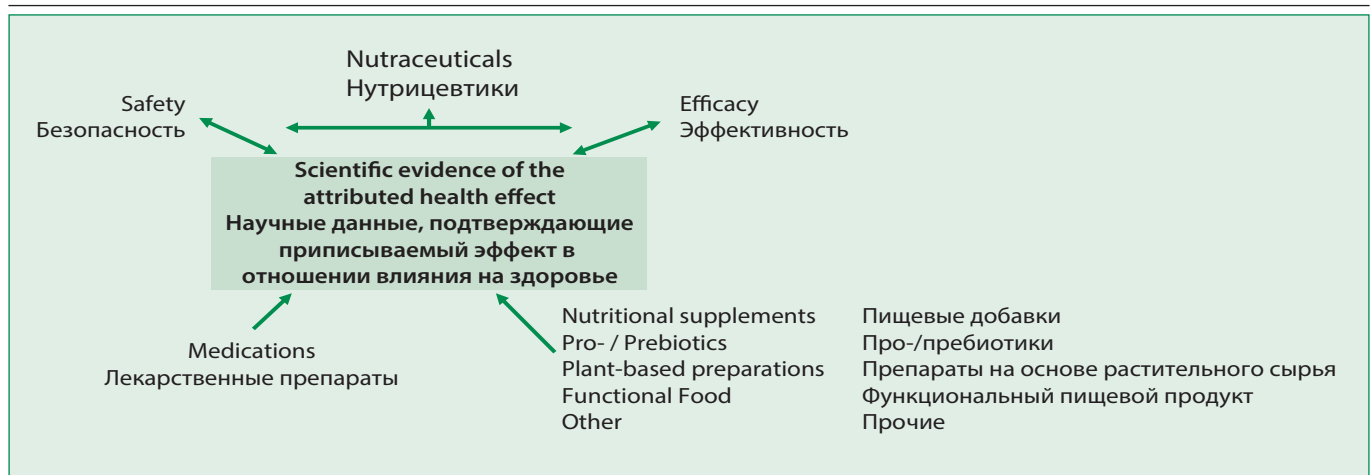


Figure 1. Key positions that should be supported by evidence before the clinical use of nutraceuticals for therapeutic purposes

Рисунок 1. Ключевые позиции, которые должны быть подкреплены доказательствами до начала клинического применения нутрицевтиков с терапевтической целью

способствовать профилактике заболеваний, или сделать некоторые микронутриенты неотъемлемой частью рациона питания.

Различие между пищевыми/биологически активными добавками и нутрицевтиками достаточно очевидно: нутрицевтики приближаются к фармацевтическим препаратам, поскольку они должны обладать клинически доказанной эффективностью при конкретном патологическом состоянии, и, следовательно, могут применяться как для профилактики, так и для лечения заболеваний. Если посмотреть на продукты питания, содержащие в своем составе определенные вещества, которые могут быть целенаправленно использованы для профилактики и коррекции нарушений здоровья, можно сказать, что нутрицевтики занимают положение, определенное Э. Новеллино в 2012 г. как «уже не пища, но еще не лекарство». Это определение получило широкое признание как точная характеристика сферы применения нутрицевтиков.

На рис. 1 показано, что до начала клинического применения необходимо получить подтверждение того, что нутрицевтик имеет:

- четкую оценку безопасности и механизма действия;
- доказанный профиль клинической эффективности;
- отсутствие нежелательных побочных эффектов.

Клиническая эффективность препаратов на основе красного дрожжевого риса при гиперхолестеринемии

В КДР содержится более 10 видов монаколинов, в наибольшем количестве содержится монаколин К [10]. В метаболизме монаколина К участвуют ферменты цитохрома P450 (CYP450) и Р-гликопротеин, что указывает на потенциальное взаимодействие с ле-

карственными средствами, которые в основном метаболизируются этими же путями [11]. КДР содержит дополнительные соединения с потенциальными липидоснижающими свойствами, такие, как растительные стеролы, изофлавоны и мононенасыщенные жирные кислоты, а также другие компоненты, включая жирные кислоты, пигменты и цитринин – вторичный метаболит с нефротоксическими свойствами, образующийся в процессе ферментации [12].

Монаколин К в форме лактона идентичен ловастатину [13], и в диапазоне доз 3–11,4 мг вызывает дозозависимое снижение уровня ХС ЛНП от 14,8% до 26,3% [14–16]. Профиль побочных эффектов монаколина К сравним с профилем ловастатина в аналогичных дозах, поэтому данное соединение является относительно безопасным и хорошо переносится [17].

Распространенность связанных с КДР тяжелых побочных эффектов, особенно признанных серьезными, составляет меньше 0,1%. За 14 лет, с апреля 2002 г. по сентябрь 2015 г. итальянская система надзора за лечебными средствами природного происхождения [17] зарегистрировала 52 отчета (3,7 случаев в год).

Мета-анализ 20 РКИ с 6653 участниками (длительность наблюдения от 2 мес до 3,5 лет), в котором КДР (доза монаколина К от 4,8 до 24 мг/сут) сравнивали с плацебо или приемом статинов, показал снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с плацебо (различие 1,02 ммоль/л или 39 мг/дл), тогда как при сравнении с терапией статинами (правастатин 40 мг, симвастатин 10 мг или ловастатин 20 мг) различия между группами отсутствовали [18]. Не было отличий по частоте побочных эффектов между группами [18].

Другой крупный метаанализ по безопасности монаколина К включал 53 РКИ с участием 8535 пациен-

тов [19]. Применение монаколина К не сопровождалось повышенным риском возникновения нежелательных явлений со стороны мышц (отношение шансов [ОШ]=0,94, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,53-1,65), при этом в группе монаколина К наблюдалось меньше серьезных нежелательных явлений (ОШ 0,54, 95%ДИ 0,46-0,64) и осложнений, отличных от мышечных (ОШ 0,59, 95%ДИ 0,50-0,69) [19].

Экстракт КДР Xuezhikang 600 мг/сут (ХЗК капсулы по 300 мг, что соответствует 2,5-3,2 мг монаколина К) изучался в крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 4870 китайских пациентов в возрасте 18-70 лет с наличием в анамнезе инфаркта миокарда и повышением уровня креатинкиназы в течение наблюдения 4,5 лет [20]. Средний уровень ХС ЛНП исходно был равен 129 мг/дл. На фоне препарата КДР отмечалось значимое снижение уровня ХС ЛНП на 17,6% по сравнению с плацебо ($p<0,001$), которое сохранялось на протяжении всего исследования, а также значимое снижение частоты СС исходов, включая нефатальный инфаркт миокарда (снижение относительно риска риска на 62%, коронарную смертность на 31%, коронарную реваскуляризацию на 36% и сердечно-сосудистую смертность на 30%). Кроме того, ХЗК значимо снижал общую смертность на 33% и смертность от злокачественных заболеваний на 56%. Не исключено, что положительный эффект ХЗК мог зависеть от активности нестатинных компонентов. В последующем исследований по влиянию препаратов на основе КДР на сердечно-сосудистые исходы и прогноз не было, однако большое количество работ было посвящено оценке липидснижающей эффективности и безопасности препаратов на основе КДР и монаколина К.

Нутрицевтики в современных рекомендациях и реальной клинической практике

В современных рекомендациях отмечено, что применение биологически активных добавок (нутрицевтиков) с содержанием очищенного КДР может рассматриваться у пациентов с невысоким риском ССЗ, у которых не достигнут целевой уровень ХС ЛНП и отсутствуют показания к терапии статинами или имеется непереносимость статинов (табл. 1) [6].

При этом нутрицевтики, включая препараты на основе КДР, не могут заменить медикаментозную терапию, если к ней имеются показания. Кроме того, у некоторых пациентов с гиперхолестеринемией может иметься непереносимость статинов, что снижает приверженность терапии, ограничивает эффективность лечения и повышает риск ССЗ [21-23]. Для пациентов, не желающих принимать статины и другие липидсни-

Table 1. The effect of lifestyle modification on lipid levels (adapted from [6])

Таблица 1. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адаптировано из [6])

Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП	Уровень	
Исключение трансжиров	++	A
Снижение употребления насыщенных жиров	++	A
Увеличить потребление пищевых волокон	++	A
Употребление продуктов, богатые фитостеролами	++	A
Красный дрожжевой рис	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества холестерина с пищей	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B
ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности		

жающие препараты даже при наличии четких показаний и рекомендации врачей, препарат на основе КДР может быть средством выбора ввиду его существенного гипохолестеринемического эффекта и безопасности. Однако следует помнить о том, что пациентам с подтвержденной полной непереносимостью статинов нельзя назначать препараты на основе КДР, поскольку в нем содержится статин. Реальная непереносимость статинов имеется только у 3-5% пациентов, и лишь у очень немногих (<1%) возникают серьезные нежелательные явления, такие как миопатия, миозит или рабдомиолиз (1,6 на 100000 человеко-лет) [21]. У большинства пациентов, у которых возникли связанные со статинами мышечные симптомы, сохраняется возможность использовать статины с изменением дозы и типа статина, или с режимом приема статина через день, или же может быть рассмотрено применение нестатинных препаратов либо определенных нутрицевтиков с липидснижающими свойствами [23]. Было показано, что у пациентов с мышечными симптомами применение препарата на основе КДР снижает уровень ХС ЛНП на 20-30% (на 40% в сочетании с эзетимибом) и сопровождается низкой частотой отмены вследствие рецидива миопатии (2-7%) [24].

Лица, имеющие умеренную гиперхолестеринемию и с отсутствием четких показаний для терапии статинами, а также лица с наличием показаний, имеющие высокий риск развития сахарного диабета, могут быть подходящей категорией для использования препарата на основе КДР с целью снижения уровня ХС ЛНП и риска ССЗ. Нутрицевтики, включая препараты на основе КДР, не могут заменить статины, но могут использоваться в качестве дополнения к нестатинным гиполипидемическим средствам, таким как эзетимиб, для

достижения терапевтических целей. В особых случаях это может быть важным вариантом лечения для пациентов, не желающих принимать статины [23].

Нутрицевтики не требуют рецепта врача и находятся в свободном доступе, что может вызывать определенные опасения. Важным моментом является обеспечение высокого качества продуктов, содержащих КДР. Чтобы избежать использования продуктов низкого качества, компании должны четко указывать состав продукта (перечень всех присутствующих в нутрицевтике веществ и их доз) и гарантировать отсутствие определенных вредных компонентов (перечень веществ, которые не должны присутствовать вообще или содержание которых не должно превышать определенного уровня). Цитринин является нефротоксичным и гепатотоксичным микотоксином, который образуется во время ферментации риса дрожжевыми грибами *Monascus* и может присутствовать в качестве загрязняющего вещества в препаратах КДР.

Обсуждение

Исследования с менделевской рандомизацией и клинические исследования указывают на наличие клинической пользы снижения уровня ХС ЛНП [25]. Для лекарственных препаратов нежелательные явления считаются допустимыми, но нутрицевтики не являются лекарственными препаратами. Это приводит к вопросу о том, что важнее – безопасность или польза. Полезные свойства имеют важное значение и должны быть сбалансированы с безопасностью, также следует учитывать общую пользу широкого применения препарата на основе КДР в популяции. Прием препарата на основе КДР за счет существенного снижения ХС ЛНП может обеспечивать дополнительное преимущество в отношении риска ССЗ. В общей популяции при первичной профилактике относительное снижение риска может быть таким же, как и в популяции высокого риска, но абсолютное снижение риска будет меньше. Однако абсолютное число предотвращенных событий может быть достаточно значительным, поскольку большинство событий происходит в большой

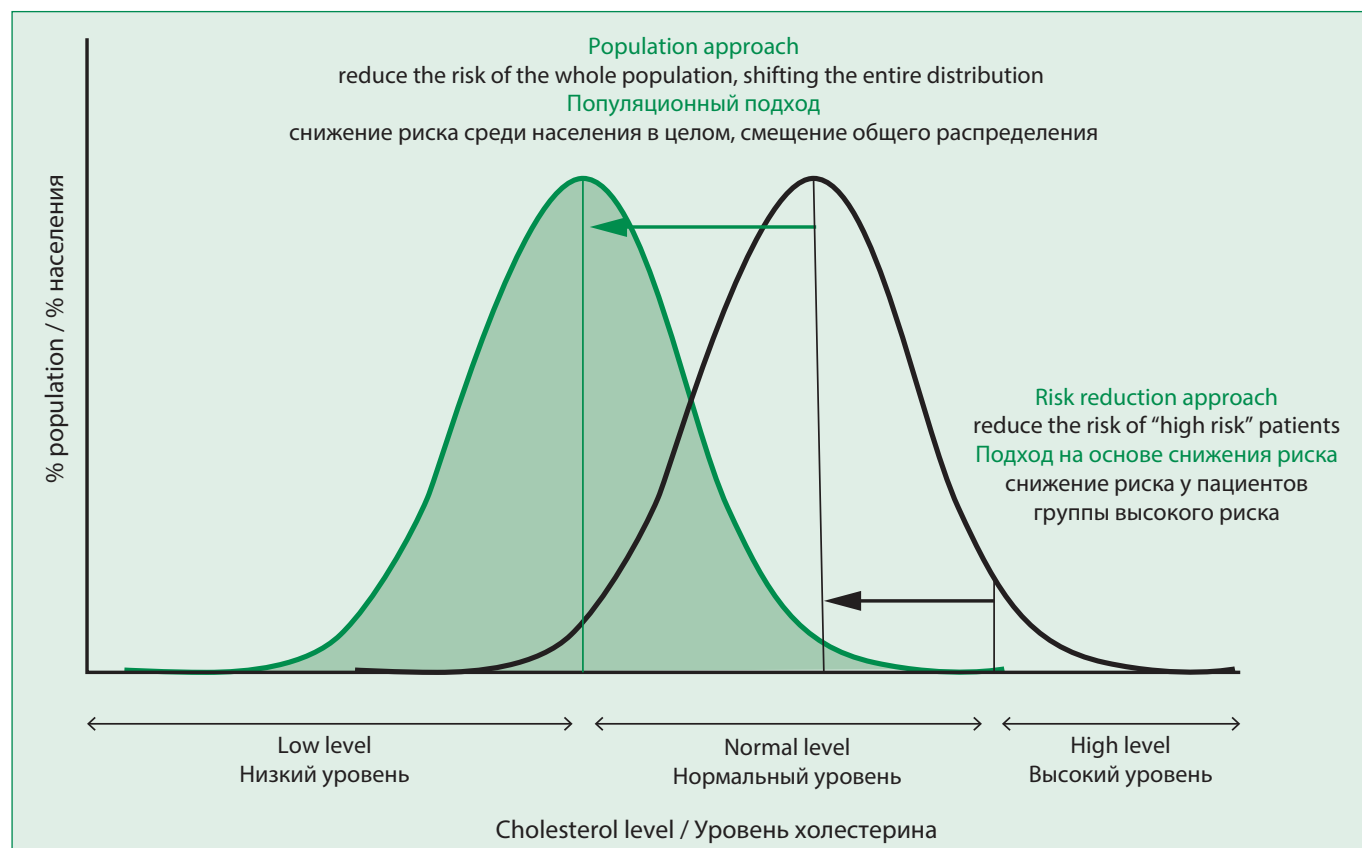


Figure 2. A decrease in the average level of LDL cholesterol among the entire population can lead to an overall risk reduction (population approach), while an approach aimed at transferring high-risk patients to the normal range of values is achieved by appropriate interventions at the individual level [27]

Рисунок 2. Снижение среднего уровня ХС ЛНП среди всего населения может привести к общему снижению риска (популяционный подход), тогда как подход, направленный на перевод пациентов с высоким риском в нормальный диапазон значений, достигается путем соответствующих вмешательств на индивидуальном уровне [27]

популяции лиц с низким и умеренным риском; таким образом, снижение среднего уровня ХС ЛНП сместит распределение для данного показателя влево (рис. 2).

В этом контексте препарат на основе КДР может служить инструментом, оказывающим положительное воздействие на глобальном популяционном уровне. Непрерывность приема имеет решающее значение как для снижения уровня ХС ЛНП, так и сердечно-сосудистого риска, поэтому врач должен проинформировать пациента о том, что такое лечение необходимо проводить длительно, при этом следует подчеркнуть важность безопасного снижения уровня ХС ЛНП, даже если этот подход основан на приеме нутрицевтиков. Пациент должен быть проинформирован о составе продукта и о том, что в нем содержится «природный статин». Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что использование препарата на основе КДР не сопровождается большим риском нежелательных явлений, чем использование статинов. Это может поднять вопрос о применении КДР у лиц, еще не имеющих четких показаний к терапии статинами, или имеющих показания, но со значительно повышенным риском нежелательных явлений, связанных со статинами (развитие сахарного диабета, ожирение, нарушения обмена углеводов, миопатии и миалгии) [27].

Исследования с менделевской рандомизацией показали, что снижение уровня ХС ЛНП, независимо от используемого подхода, приводит к снижению риска ССЗ, и что более раннее (относительно текущих рекомендаций) снижение уровня ХС ЛНП в плазме крови, если оно сохраняется со временем, может привести к пропорционально большему снижению риска ССЗ в течение жизни по сравнению с показателями, наблюдаемыми в краткосрочных рандомизированных исследованиях [1]. Пациенты с повышенным уровнем ХС ЛНП, которым не показана терапия статинами с точки зрения общего риска ССЗ, вероятно, получают преимущества от использования препарата на основе КДР из-за его способности снижать уровень холестерина, что позволяет снизить уровень ХС ЛНП и риск ССЗ [6]. Это может привести к предотвращению большого числа сердечно-сосудистых событий, возникающих в группе населения с низким и умеренным риском. Другая группа – это пациенты с очень высоким риском, которые не желают использовать статины, имеют риск непереносимости статинов, либо не соблюдают режим терапии статинами. У таких пациентов необходимо снизить уровень ХС ЛНП, поскольку они имеют наиболее высокий риск ССЗ [26]. Неприменение или запрет препарата на основе КДР может привести к общему увеличению частоты сердечно-сосудистых событий среди широких слоев населения.

Можно считать, что препараты на основе КДР снижают общий риск ССЗ среди населения в целом, однако компании-производители должны предоставлять однозначную, актуальную и четкую информацию о своей продукции для предотвращения использования продуктов низкого качества. Сочетание в одном препарате нескольких натуральных ингредиентов, оказывающих положительное влияние на липидный обмен, помогает снизить дозу монаколина К до 3 мг, обеспечив наибольший профиль безопасности без потери его липидснижающей эффективности. Препарат Армолипид сочетает в себе стандартизированные количества монаколина К, поликозанол, фолиевой кислоты, коэнзим Q10, астаксантин. Сочетание в одном препарате нескольких натуральных ингредиентов вызывает синергичное действие каждого компонента, обеспечивая оптимальный профиль безопасности и эффективного действия. Армолипид – качественный препарат, получаемый на фармацевтическом производстве, обладает широким профилем безопасности, не содержит цитринин. При проведении оценки клинической эффективности не было выявлено повышения частоты нежелательных явлений на фоне применения Армолипида при сравнении с плацебо. Отмечено повышение комплаентности к поддержанию здорового образа жизни у пациентов, принимающих Армолипид. Армолипид обладает достоверным липидснижающим эффектом, обеспечивает контроль дислипидемии у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском.

Заключение

Членами экспертного совета отмечена важность выполнения рекомендаций по достижению целевых уровней липидов у лиц с нарушением липидного профиля.

Целесообразно добавление нутрицевтиков на основе КДР со стандартизированным содержанием монаколина К (в РФ зарегистрирован как БАД) у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском при отсутствии показаний к лекарственной терапии.

Показанием к назначению препарата на основе красного дрожжевого риса является умеренная гиперхолестеринемия, низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск. В качестве вторичной профилактики препарат на основе красного дрожжевого риса может быть рекомендован при непереносимости статинов или нежелании принимать статины и другие липидснижающие препараты, несмотря на наличие показаний.

Нутрицевтики на основе КДР эффективно снижают уровень липидов у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском. Монаколин К в дозе

3 мг/сутки существенно и безопасно снижает уровень ХС ЛНП.

Производственный стандарт для указанных продуктов должен гарантировать стандартизацию компонентов и качество. Препараты на основе красного дрожжевого риса должны гарантировать отсутствие микотоксина в своем составе.

References / Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
3. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
4. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Committee F5 Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/nejmoa1615664.
5. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M et al. Committees OO Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Banach M., Penson P.E. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? *Cardiovasc Res.* 2019;115(3):e26-31. DOI:10.1093/cvr/cvy301.
8. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic Medicine.* 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая Медицина.* 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed20161915-23.
9. Endo A., Hasumi K., Negishi S. Monacolin K and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber*. *J Antibiot (Tokyo).* 1985;38(3):420-2. DOI:10.7164/antibiotics.38.420.
10. Beltran D., Frutos-Lison M.D., Espin J.C., Garcia-Villalba R. Re-examining the role of the gut microbiota in the conversion of the lipid-lowering statin monacolin K (lovastatin) into its active beta-hydroxy acid metabolite. *Food Funct.* 2019;10(4):1787-91. DOI:10.1039/c8fo02594k.
11. Chen C.H., Uang Y.S., Wang S.T., et al. Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:127043. DOI:10.1155/2012/127043.
12. Doughari J.H. The occurrence, properties and significance of citrinin mycotoxin. *J Plant Pathol Microbiol.* 2015;6(11):321 W147-839. DOI:10.4172/2157-7471.1000321.
13. Song J., Luo J., Ma Z., et al. Quality and authenticity control of functional red yeast rice-A review. *Molecules.* 2019;24(10): pii E1944. DOI:10.3390/molecules24101944.
14. Heinz T., Schuchardt J.P., Moller K., et al. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr Res.* 2016;36(10):1162-70. DOI:10.1016/j.nutres.2016.07.005.
15. Becker D.J., Gordon R.Y., Halbert S.C., et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):830-9. DOI:10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00006.
16. Boggsrud M.P., Ose L., Langset G., et al. HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J.* 2010;44(4):197-200. DOI:10.3109/14017431003624123.
17. Mazzanti G., Moro P.A., Raschi E., et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):894-908. DOI:10.1111/bcp.13171.
18. Gerards M.C., Terlou R.J., Yu H., et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240(2):415-23. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004.
19. Fogacci F., Banach M., Mikhailidis D.P., et al. Lipid, Blood Pressure Meta-analysis Collaboration G, International Lipid Expert P. Safety of red yeast rice supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019;143:1-16. DOI:10.1016/j.phrs.2019.02.028.
20. Lu Z., Kou W., Du B., et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1689-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
21. Banach M., Rizzo M., Toth P.P. et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23. DOI:10.5114/aoms.2015.49807.
22. Banach M., Stulc T., Dent R., Toth P.P. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol.* 2016;225:184-96. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.09.075.
23. Banach M., Patti A.M., Giglio R.V., et al. International lipid expert Panel. The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):96-118. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.040.
24. Rosenson R.S., Baker S., Banach M., et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1290-301. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.752.
25. Ference B.A., Majeed F., Penumetcha R., et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1552-61. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.020.
26. Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D., et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1386-95. DOI:10.1016/j.jacc.2016.12.036.
27. Banach M., Bruckert E., Descamps O.S., et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl.* 2019;39:e1-e8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.023.

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

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

About the Authors:

Marat V. Ezhov – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology; President of the National Society for the Study of Atherosclerosis

Alberico Catapano – MD, PhD, Professor of Pharmacology, Director of Center of Epidemiology and Preventive Pharmacology, University of Milano; Director of the Laboratory for the Study of Lipoproteins and Atherosclerosis and of the Center for the Study of Atherosclerosis, Italian Society of Atherosclerosis, "Bassini" Hospital; the Chairman of European Atherosclerosis Society (EAS) Educational, Guidelines & Corporate Activities Committees and the Chairman of the EAS and European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the Treatment of Dyslipoproteinemias

Carlos Escobar – MD, PhD, Consultant Cardiologist, Hospital La Paz; President of the Clinical Cardiology Group of the Spanish Society of Cardiology; Member of the Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy Working Group, European Society of Cardiology

Valery V. Kukharchuk – MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of Department of Atherosclerosis Problems, National Medical Research Center of Cardiology

Mikhail I. Voevoda – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Vice President of the National Society for the Study of Atherosclerosis.

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Preventive Medicine; Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Antonina V. Starodubova – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, National Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Victor S. Gurevich – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Faculty of Postgraduate Education, St. Petersburg State University; Head of the Center for the Treatment of Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders; Vice President of the National Society for the Study of Atherosclerosis

Igor I. Shaposhnik – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University; Scientific and Practical Head of the Therapeutic Service, City Clinical Hospital №1

Olga O. Bolshakova – MD, PhD, Professor, Head of the Research Laboratory of Clinical Research and Evidence-Based Medicine; Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center

Olga S. Oynotkinova – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Radiation Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University; President of the National Society for the Study of Lipidology and Associated Metabolic Diseases

Asiat S. Alieva – MD, PhD, Head of the Center of Atherosclerosis and Lipid Metabolism, Almazov National Medical Research Center

Сведения об авторах:

Ежов Марат Владиславович – д.м.н., профессор, гл.н.с., отдел проблем атеросклероза, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии; президент Национального общества по изучению атеросклероза

Альберико Катапано – Доктор медицины, профессор фармакологии, директор Центра эпидемиологии и профилактической фармакологии, Миланский университет; директор лаборатории по изучению липопротеинов и атеросклероза и центра по изучению атеросклероза, Итальянское общество атеросклероза, больница «Бассини»; председатель комитета Европейского общества атеросклероза (EAS) по образованию, руководству и корпоративной деятельности, председатель руководства EAS и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению дислипидемий

Карлос Эскобар – Доктор медицины, консультант-кардиолог, клиника La Paz; президент группы клинической кардиологии, Испанское общество кардиологов; член рабочей группы по сердечно-сосудистой фармакологии и лекарственной терапии Европейского общества кардиологов (ESC)

Кухарчук Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, гл.н.с., руководитель отдела проблем атеросклероза, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Воевода Михаил Иванович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, НИИ терапии и профилактической медицины, филиал Федерального исследовательского центра – Институт цитологии и генетики, Сибирское отделение Российской академии наук; вице-президент национального общества по изучению атеросклероза

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НМИЦ ПМ; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Стародубова Антонина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии

Гуревич Виктор Савельевич – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии, руководитель Центра по лечению атеросклероза и нарушений липидного обмена, Санкт-Петербургский государственный университет; вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; научно-практический руководитель терапевтической службы, ГКБ №1

Большакова Ольга Олеговна – д.м.н., профессор, зав. НИЛ клинических исследований и доказательной медицины; кафедра внутренних болезней, Институт медицинского образования, НМИЦ им. В. А. Алмазова

Ойноткинова Ольга Шонкоровна – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; президент Национального общества по изучению проблем липидологии и ассоциированных метаболических заболеваний

Алиева Асият Сайгидовна – к.м.н., руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Гиперурикемия – как фактор сердечно-сосудистого риска

Давид Васильевич Небиеридзе

Received / Поступила: 19.02.2020

Accepted / Принята в печать: 21.02.2020

В течение нескольких лет в России проводится мониторинг частоты выявления гиперурикемии (повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови) среди пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями. О том, насколько важны результаты этой программы, наш корреспондент Наталья Долгушина побеседовала с доктором медицинских наук, руководителем отдела профилактики метаболических нарушений Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины МЗ РФ, членом правления Российского медицинского общества артериальной гипертензии, профессором Давидом Васильевичем Небиеридзе.

– Давид Васильевич, расскажите, пожалуйста, о значении этой программы.

– Целью мониторинга было изучение частоты выявления повышенного уровня мочевой кислоты (МК) в реальной клинической практике у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями. Программа проводилась региональной общественной организацией инвалидов «Здоровье человека» при поддержке компании «ЭГИС-РУС».

Получены данные почти 16 тысяч пациентов из 105 городов Российской Федерации и около 395 лечебных учреждений. До этого в России такие масштабные исследования, раскрывающие реальную картину частоты гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, заболеваниями суставов, не проводились.

Уникальность программы состоит в том, что уровень МК определяли непосредственно на приеме у врача с помощью портативного биохимического анализатора крови Easy Touch, что позволяло видеть результат анализа на экране прибора в течение 6 секунд. Это помогло объективно оценить частоту гиперурикемий у различных групп пациентов.

Значимость данного наблюдения возрастает с выходом трех важных документов – российских Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии [1], где наличие гиперурикемии у больных гипертензией официально зафиксировано как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, Консенсуса 2019 г. по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском [2], и клинических рекомендаций по гипертензии у взрослых [3], одобренных Минздравом Российской Федерации (МЗ РФ) и опубликованных в феврале 2020 года.

– По каким критериям проводился отбор пациентов для мониторинга, и каковы его результаты?

– Для анализа частоты выявления гиперурикемии были сформированы группы пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болями в суставах. Средний показатель индекса массы тела составил 30,1 у женщин и 29,4 –

у мужчин. Большинство женщин и мужчин имели избыточную массу тела (n=3083 и n=2860, соответственно), либо ожирение 1 степени (n=2782 и n=2180, соответственно).

Наиболее часто гиперурикемия выявлялась у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом – в 69,5% случаев. На втором месте по частоте выявления находятся пациенты с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом – 65,1% случаев. На третьем – в 64,5% случаев – сочетание артериальной гипертензии с болями в суставах.

– В последние годы активно обсуждается вопрос связи гиперурикемии с развитием некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Как Вы считаете, гиперурикемия является причиной развития ССЗ или их следствием?

– Как бы мы ни говорили – предшествует ли гиперурикемия развитию ССЗ или является их следствием, за этим фактором риска надо следить и корректировать его. С учетом имеющихся данных по связи уровня мочевой кислоты с развитием ССЗ можно с большой долей вероятности говорить, что гиперурикемия является серьезным фактором риска развития ССЗ. Кроме того, изучение влияния мочевой кислоты на сосудистую стенку человека показало, что ее повышенный уровень приводит к увеличению свертываемости крови, эндотелиальной дисфункции, которая предшествует развитию атеросклероза. Не случайно в российском Консенсусе 2019 г. по ведению пациентов с гиперурикемией отмечено, что данный фактор риска необходимо рассматривать не только с точки зрения развития заболеваний суставов, но и ССЗ.

– Какие симптомы отличают артериальную гипертензию в сочетании с гиперурикемией от гипертензии с нормальным уровнем МК?

– При артериальной гипертензии с повышенным уровнем МК, как и у лиц с гипертензией и нормальной МК, если нет изменений со стороны суставов – симптомов может и не быть. При этом повышенный уровень МК до сих пор находят случайно! По клиническим проявлениям две эти группы одинаковы, но при длительном наличии

гиперурикемии может появиться суставной синдром (артралгии, покраснение, отеки, и т.д.). Худший вариант – когда гиперурикемия приводит к развитию ССЗ, это уже полный симптомокомплекс, который отличается от артериальной гипертензии без повышения уровня МК.

– Можно ли предупредить развитие гиперурикемии?

– Конечно, если регулярно определять уровень МК. В клинических рекомендациях по артериальной гипертензии, одобренных МЗ РФ, четко прописано измерять мочевую кислоту всем пациентам с гипертензией в связи с тем, что гиперурикемия является значимым прогностическим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии. Надеемся, врачи будут следовать вышеупомянутым рекомендациям.

При выявлении гиперурикемии, даже если она ничем себя не проявляет, врач должен предложить пациенту вести здоровый образ жизни – снизить вес, повысить физическую активность, строго соблюдать рекомендованную в таких случаях диету, ограничить продукты богатые пуринами: жареное мясо, птицу, рыбу, копчености, колбасы, а также алкоголь, и увеличить употребление овощей, фруктов, ягод, зелени, лимонов. Если это не приносит успех, применить медикаментозное лечение.

– Расскажите, пожалуйста, о медикаментозных методах коррекции гиперурикемии.

– Сегодня препаратом выбора для снижения уровня мочевой кислоты является аллопуринол. В упомянутом Консенсусе 2019 г. по ведению пациентов с гиперурикемией обращают внимание врачей на коррекцию гиперурикемии аллопуринолом не только с точки зрения лечения заболеваний суставов, но и благоприятного влияния на артериальное давление и снижение риска развития ССЗ.

– Каковы основные современные подходы к ведению пациентов с повышенным уровнем МК?

– Важный вопрос. В Консенсусе 2019 г. по ведению пациентов с гиперурикемией описан алгоритм действий врача, предусматривающий 5 шагов. Первый – это определение уровня МК, если он выше 6 мг% (или 360 мкмоль/л), мы имеем дело с гиперурикемией. Второй – выявление сопутствующих заболеваний у пациента с высоким сердечно-сосудистым риском. Третий шаг – необходимо решить, как достичь оптимального контроля гиперурикемии. Целевой уровень мочевой кислоты, к которому нужно стремиться у пациентов с сердечно-сосудистым риском, должен быть ниже 300 мкмоль/л.

Далее идет немедикаментозное лечение – снижение массы тела, повышение физической активности, диета и, безусловно, строгое соблюдение рекомендованного лечения ССЗ.

Хочу заметить, что при сопутствующей терапии ССЗ необходимо учитывать и сочетание рекомендованных препаратов, которые могут по-разному влиять на уровень МК в сыворотке крови. Например, диуретики и ацетилсалициловая кислота в низких дозах его повышают.

Если первые 3 шага не привели к нужным результатам, необходимо перейти к 4-му и начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией до 300-600 мг/сут, чтобы достичь целевого уровня МК – 300 мкмоль/л и ниже.

Последний шаг – контроль уровня МК не реже 2 раз в год у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом в анамнезе. В том случае, если один препарат не позволяет достичь целевых уровней, рассматривается комбинация аллопуринола с урикозурическим препаратом.

– Существует ли взаимосвязь между результатами программы по мониторингу мочевой кислоты и необходимостью определения МК в российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии?

– Не могу с уверенностью это утверждать, но то, что эти два события закономерно совпали по времени, констатировать можно. Можно также говорить о закономерном совпадении по времени мониторинга мочевой кислоты и появлению Консенсуса 2019. Программа по мониторингу убедительно доказала, что определение МК необходимо проводить у каждого пациента и с артериальной гипертензией, и с метаболическим синдромом, а не только у больных с заболеванием суставов.

Главное сегодня – добиться, чтобы врачи следовали клиническим рекомендациям, которые мы обсуждаем.

– Почему это так важно?

– В реальной клинической практике уровень МК определяют только у незначительного количества пациентов с артериальной гипертензией, и это вступает в резкий диссонанс с упомянутыми российскими рекомендациями по артериальной гипертензии и Консенсусом 2019 г. Врачи должны знать эти документы и четко им следовать.

References / Литература

1. Chazova I.E., Zhernakova J.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
2. Chazova I.E., Zhernakova J.V., Kisliak O.A., et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019;16(4):8-21. (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8-21]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686
3. Clinical recommendations "Arterial hypertension in adults" 2020. Developed by specialists of the Russian Cardiology Society. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Published on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation on 02.14.2020: <http://cr.rosmindzdrav.ru/#1/recommend/687>. (In Russ.) [Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020. Разработаны специалистами Российского кардиологического общества. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава РФ. Опубликованы на сайте МЗ РФ 14.02.2020: <http://cr.rosmindzdrav.ru/#1/recommend/687>]

Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2019 году

Received / Поступила: 10.02.2020

Accepted / Принята в печать: 10.02.2020

В 2019 г. в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» было опубликовано 119 статей (в публикации 32 статьям редакцией было отказано). Опубликовано 1 редакционная статья, 39 работ с данными оригинальных исследований, 11 статей были посвящены профилактической кардиологии и общественному здоровью, 10 – смежным проблемам кардиологии, в 8 статьях авторы поделились с читателями своим клиническим опытом, страницы общества доказательной медицины представили 5 статей, рубрика «инновационная кардиология» – 3 работы, 24 работы, отражавших точку зрения на отдельные проблемы кардиологии, и 8 статей по актуальным вопросам клинической фармакологии. В 2019 г. опубликованы 2 статьи, посвященные нашим знаменитым юбилярам – О.М. Драпкиной и В.И. Бурцеву, информационные статьи, в том числе, о важных научных мероприятиях, новости Европейского конгресса кардиологов, комментарии по актуальной проблеме в кардиологии, письмо в редакцию.

Как и в предыдущие годы «география» авторов журнала в 2019 г. охватывала самые разные города Российской Федерации (Барнаул, Владивосток, Волгоград, Екатеринбург, Казань, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Курск, Москва, Оренбург, Ростов-на-Дону, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Тверь, Томск, Чита), другие страны (Белоруссия, Египет, Турция). Среднее время от поступления статьи до принятия в печать составило 19 дней, до публикации – 64 дней.

Редакция журнала выражает свою искреннюю признательность рецензентам за профессиональные комментарии и справедливые замечания к рецензированным статьям, которые, несомненно, повышают качество опубликованных материалов. В 2019 г. рецензентами статей были: Агальцов Михаил Викторович (к.м.н.), Акашева Дарига Уайдинична (к.м.н.), Александров Александр Александрович (д.м.н., профессор), Андреева Галия Фатиховна (к.м.н.), Андреев Елен Юрьевна (к.м.н.), Ахмеджанов Надир Мигдатович (к.м.н.), Баланова Юлия Андреевна (к.м.н.), Воронина Виктория Петровна (к.м.н.), Гиляревский Сергей Руджерович (д.м.н., профессор), Горбунов Владимир Михайлович

(д.м.н., профессор), Горный Борис Эммануилович (к.м.н.), Горшков Александр Юрьевич (к.м.н.), Гуманова Надежда Георгиевна (к.м.н.), Дмитриева Надежда Анатольевна (к.м.н.), Ершова Александра Игоревна (к.м.н.), Затейщиков Дмитрий Александрович (д.м.н., профессор), Игнатьева Виктория Игоревна, Исайкина Олеся Юрьевна (к.м.н.), Карамнова Наталья Станиславовна (к.м.н.), Ким Ирина Витальевна (к.м.н.), Комков Денис Сергеевич, Константинова Екатерина Владимировна (д.м.н., доцент), Концевая Анна Васильевна (д.м.н.), Корецкий Сергей Николаевич (к.м.н.), Кукушкин Сергей Кузьмич (к.м.н.), Кутишенко Наталья Петровна (д.м.н.), Куценко Владимир Александрович, Лифшиц Галина Израилевна (д.м.н., профессор), Лукина Юлия Владимировна (к.м.н.), Марданян Гайк Ваникович (к.м.н.), Марцевич Сергей Юрьевич (д.м.н., профессор), Метельская Виктория Алексеевна (д.м.н., профессор), Мешков Алексей Николаевич (к.м.н.), Муромцева Галина Аркадьевна (к.м.н.), Мясников Роман Петрович (к.м.н.), Напалков Дмитрий Александрович (д.м.н., профессор), Новикова Диана Сергеевна (д.м.н.), Окшина Елена Юрьевна (к.м.н.), Пальман Александр Давидович (к.м.н.), Патрикеев Александр Викторович (к.м.н.), Погосова Нана Вачиковна (д.м.н., профессор), Потапчик Елена Георгиевна (к.э.н.), Рамеев Вилен Вилевич (к.м.н.), Резник Елена Владимировна (д.м.н., профессор), Рогоза Анатолий Николаевич (д.м.н., профессор), Руденко Борис Александрович (д.м.н.), Сафарян Ануш Сергеевна (к.м.н.), Смирнова Марина Игоревна (к.м.н.), Сычев Дмитрий Алексеевич (д.м.н., профессор), Тарасов Алексей Владимирович (к.м.н.), Ткачева Ольга Николаевна (д.м.н., профессор), Толпыгина Светлана Николаевна (к.м.н.), Торопцева Наталья Владимировна (д.м.н.), Трисветова Евгения Леонидовна (д.м.н., профессор), Тюрин Владимир Петрович (д.м.н., профессор), Федорович Андрей Александрович (к.м.н.), Филиппов Евгений Владимирович (д.м.н.), Харлап Мария Сергеевна (к.м.н.), Явелов Игорь Семенович (д.м.н., профессор).

Полный перечень опубликованных статей представлен в № 6 за 2019 г., стр. 931-934. Со всеми публика-

циями журнала можно ознакомиться в свободном доступе на официальном сайте журнала www.rpcardio.ru и сайте научно-электронной библиотеки www.elibrary.ru.

Важным событием 2019 г. для журнала стало начало публикации на английском языке двух статей в одном номере. В системе индексирования научных изданий Scopus индекс цитирования журнала (CiteScore) составил 0,39 (на 08.02.2020). Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2018 г. составил 1,005, пятилетний – 0,972.

К сожалению, прошедший год принес и невосполнимую потерю – ушел из жизни выдающийся ученый и клиницист, профессор Михаил Яковлевич Руда.

Редакция журнала благодарит всех авторов статей за интересные и актуальные работы и выражает надежду на дальнейшее плодотворное сотрудничество, а также приглашает к совместной работе новых авторов.

*Бутина Екатерина Кронидовна,
ответственный секретарь редакции журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»*

Перечень бесплатных лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не являющихся льготниками

Received / Поступила: 10.02.2020

Accepted / Принята в печать: 10.02.2020

Министерство здравоохранения утвердило перечень лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, которые не являются льготниками. Соответствующий приказ №1н от 9.01.2020 зарегистрирован в Минюсте и опубликован 27 января.

Согласно принятому в прошлом году постановлению Правительства № 1569 от 30.11.19 г. пациенты, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также те, кому были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ, при диспансер-

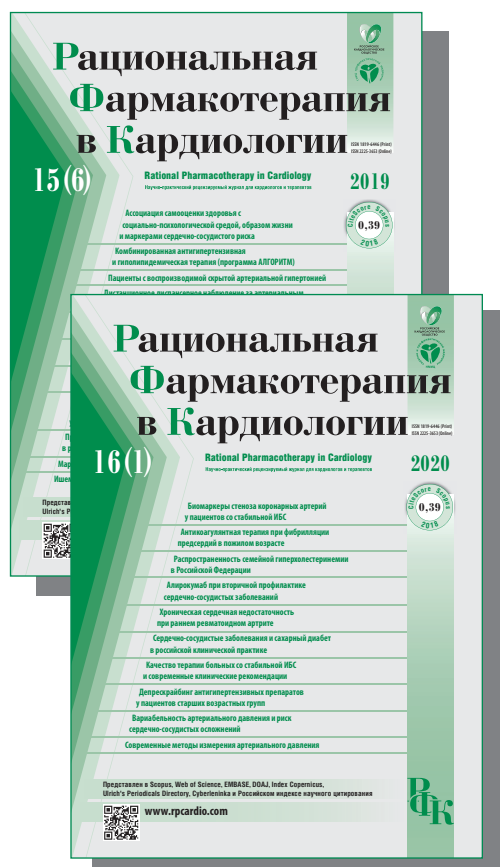
ном наблюдении должны быть обеспечены за счет государства необходимыми лекарствами для вторичной профилактики прогрессирования ССЗ или развития их осложнений.

В утвержденный перечень препаратов для профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска включены 23 лекарственных средства по международному названию. По сравнению с проектом приказа, опубликованным в декабре прошлого года, в итоговом списке были уточнены некоторые лекарственные формы лекарственных средств.

№ п/п	Лекарственные препараты	Лекарственные формы	Дозы
1	Амиодарон	таблетки	200 мг
2	Амлодипин	таблетки	5 мг, 10 мг
3	Апиксабан	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	2,5 мг, 5 мг
4	Аторвастатин	капсулы; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой	20 мг, 40 мг, 80 мг
5	Ацетилсалициловая кислота	таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой	75 мг, 100 мг

Free Medicines for Non Beneficiaries
Бесплатные лекарства для не льготников

№ п/п	Лекарственные препараты	Лекарственные формы	Дозы
6	Бисопролол	таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5 мг, 10 мг
7	Варфарин	таблетки	2,5 мг
8	Гидрохлоротиазид	таблетки	25 мг
9	Дабигатрана этексилат	капсулы	110 мг, 150 мг
10	Изосорбида мононитрат	капсулы; капсулы пролонгированного действия; капсулы ретард; капсулы с пролонгированным высвобождением; таблетки; таблетки пролонгированного действия; таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой	40 мг, 50 мг
11	Индапамид	капсулы; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой;	2,5 мг
12	Клопидогрел	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	75 мг
13	Лаппаконитина гидробромид	таблетки	25 мг
14	Лозартан	таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой	50 мг, 100 мг
15	Метопролол	таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой	50 мг, 100 мг
16	Моксонидин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	0,2 мг, 0,4 мг
17	Периндоприл	таблетки; таблетки, диспергируемые в полости рта; таблетки, покрытые пленочной оболочкой	4 мг, 5 мг, 8 мг, 10 мг
18	Пропафенон	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	150 мг
19	Ривароксабан	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	2,5 г, 15 мг, 20 мг
20	Симвастатин	таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой	40мг
21	Соталол	таблетки	80 мг, 160мг
22	Тикагрелор	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	60 мг, 90 мг
23	Эналаприл	таблетки	5 мг, 10 мг



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на второе полугодие 2020 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 2020 г.
1050 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

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.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

2020



ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2020 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2020 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

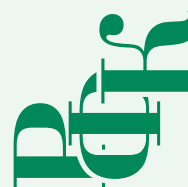
Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



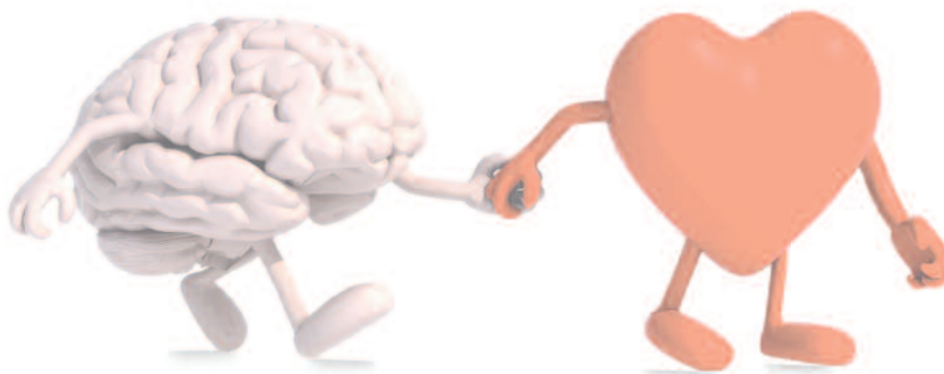
Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

Элькар®

левокарнитин

Наполнит энергией
сердце и мозг



- ♥ Улучшает энергообеспечение клеток сердца и мозга¹
- ♥ Улучшает кровоснабжение головного мозга^{2,3}
- ♥ Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда⁴⁻⁶
- ♥ Повышает эффективность реабилитации больных при ишемическом инсульте^{7,8}
- ♥ Обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится^{2,3,6-9}



Per. №: ЛСР-002224/08

www.elkar.ru

1 Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 6 (2): 58-65.
2 Головкин В.И., Зуев А.А., Привалова М.А. и др. Врач. 2018; 29 (4): 51-3.
3 Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В., Рябихин Е.А. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 4 (III): 49-53.
4 «Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований» (реферат). РМЖ. 2017; 20: 1471-80.
5 Дж.Дж. Диниколантонио и соавт. РМЖ Кардиология. 2013; 12: 651-6.
6 Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Терапевтический архив. 2019; 1: 114-20.
7 Чичановская Л.В. и соавт. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 12; Вып. 2: 65-9.
8 Бодыхов М.К., Стаховская Л.В. и соавт. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588-90.
9 Верткин А.Л. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2012; 1: 83-6.



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 неинфекционной 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 (подкожные и стоп), 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 № 011567/01-12022018.

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни



Адемпас®
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность

и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как аминитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например,

кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 10.10.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

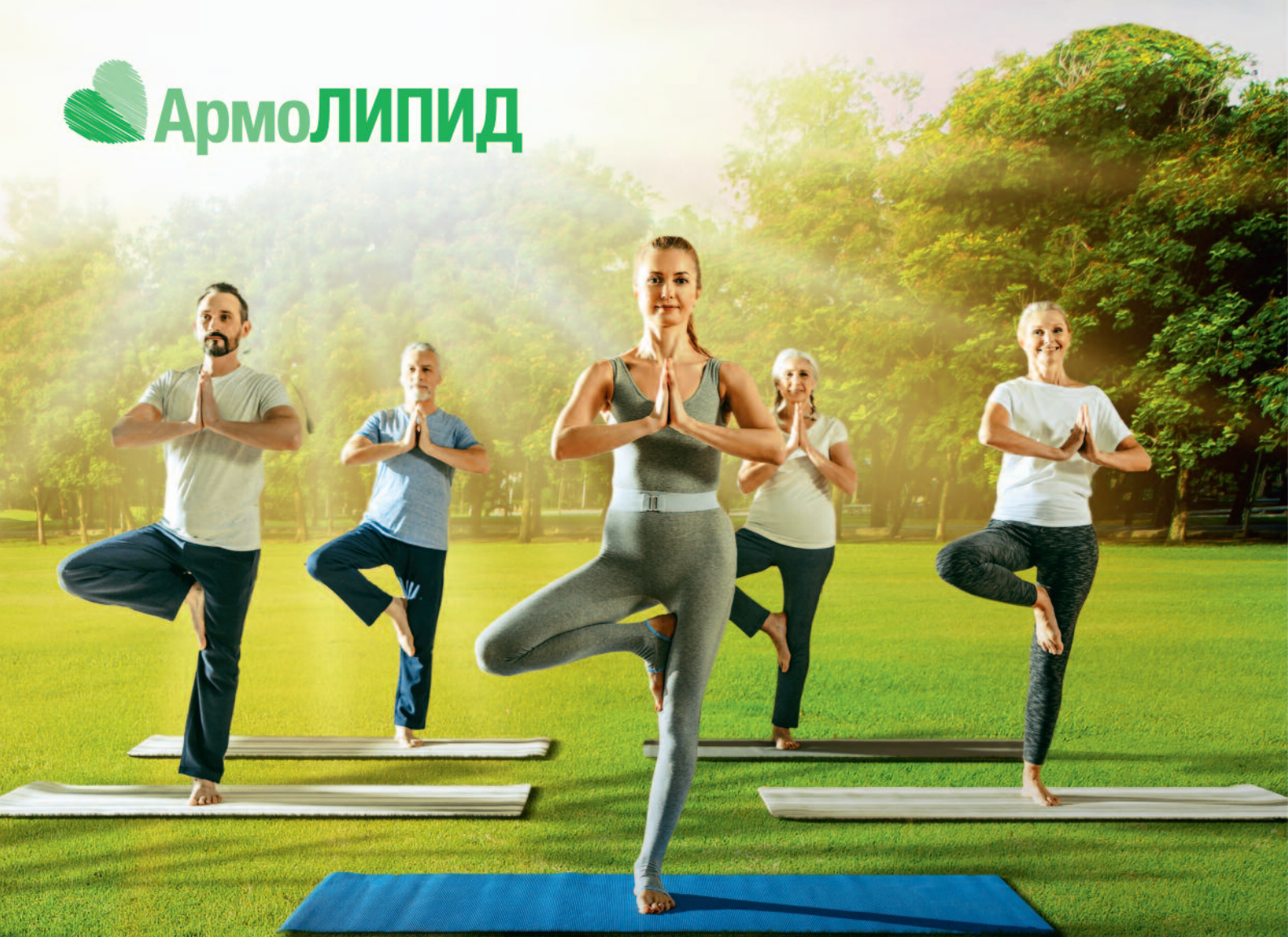
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РПЦ – растворимая гуанилатциклаза.

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА

PP-AE-RU-0025-1 от 25 февраля 2020 года

АрмоЛИПИД



Улучшение качества жизни



+

Для коррекции повышенного
холестерина и защиты сосудов*

*Heinz T et al. Nutrition Research 2016 Oct;36(10):1162-1170



Свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.88.003.E.001064.03.19 от 25.03.2019 г.
RU.ARM.20.02.02.

 Mylan

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ