

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

16(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2020



Инфекционный эндокардит у пожилых

Фармакологическое preconditionирование
никорандилом перед плановым ЧКВ

Алгоритм выбора антикоагулянта для больных
фибрилляцией предсердий

Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования
у больных АГ

Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим
фенотипом при болезни Данона

Скорость клубочковой фильтрации и сердечно-сосудистые
факторы риска (исследование ЭССЕ-РФ-2)

Особенности инфаркта миокарда и тактики ведения
у пациентов молодого возраста

Раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний в
амбулаторно-поликлинической практике (регистр РЕКВАЗА)

Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3

Лечение больных с COVID-19 и сопутствующими
сердечно-сосудистыми заболеваниями

Прямые оральные антикоагулянты при лечении венозных
тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий

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



www.rpcardio.com

РФК



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше смертности от инфаркта миокарда^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. <http://med-info.ru/content/view/6032>
3. https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 1328225/LCZ/All/0420/1

ТЕЛСАРТАН®



ПОЛНОЦЕННЫЙ
СУТОЧНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ^{3,4}

КОМПЛЕКСНАЯ
ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО СС РИСКА⁵



УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ

Телсартан® Регистрационный номер: ЛП-004161 Международное непатентованное или группировочное наименование: телмисартан Лекарственная форма: таблетки Показания для применения: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью*: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; легкие и умеренные нарушения функции печени и/или почек; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие предшествующей диуретической терапии, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; хроническая сердечная недостаточность. Способ применения и дозы*: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой. Артериальная гипертензия. Начальная рекомендованная доза препарата Телсартан® – 1 таблетка 40 мг один раз в сутки. Некоторым пациентам эффективной может оказаться доза 20 мг в сутки (1/2 таблетки 40 мг). В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, максимальная рекомендованная доза препарата Телсартан® может быть увеличена до 80 мг (1 таблетка 80 мг или 2 таблетки 40 мг) один раз в сутки. При решении вопроса об увеличении дозы следует принимать во внимание, что максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается в течение 4-8 недель после начала лечения. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Рекомендованная доза препарата Телсартан® – 1 таблетка 80 мг один раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Нарушение функции почек. Существует ограниченный опыт применения телмисартана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе. Таким пациентам требуется низкая начальная доза 20 мг. Нарушения функции печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени суточная доза препарата Телсартан® не должна превышать 40 мг. Побочное действие*: инфекции верхних дыхательных путей, в том числе фарингит и синусит; инфекции мочевыводящих путей (включая цистит); анемия; депрессия; бессонница, синкопе, вертиго; брадикардия; выраженное снижение АД*; одышка, кашель; боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота; гипергидроз, кожный зуд, сыпь; миалгия, боль в спине (например, ишиас), мышечные спазмы; почечная недостаточность, в том числе острая почечная недостаточность; гиперкалиемия; боль в груди, астения (слабость); повышение концентрации креатинина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: Симптомы: наиболее значимые – выраженное снижение АД и тахикардия, также может наблюдаться брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и острая почечная недостаточность. Лечение: симптоматическое и поддерживающее. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Возможно лекарственное взаимодействие с дигоксином; калийсберегающими диуретиками и заменителями соли, содержащими калий; литием; нестероидными противовоспалительными препаратами; рамиприлом; петлевыми и тиазидными диуретиками; другими гипотензивными средствами; системными кортикостероидами. Особые указания*: при применении у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, возможно развитие гипогликемии. Рекомендовано регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови и при необходимости проводить коррекцию дозы гипогликемических средств. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом резистентны к гипотензивным препаратам, влияющим на РААС, поэтому таким пациентам применение телмисартана не рекомендуется. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*: при управлении автотранспортом и занятиях опасными видами деятельности следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности. Условия отпуска: Отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 11.11.2019 г. на основании ИМП от 11.05.2018 г.

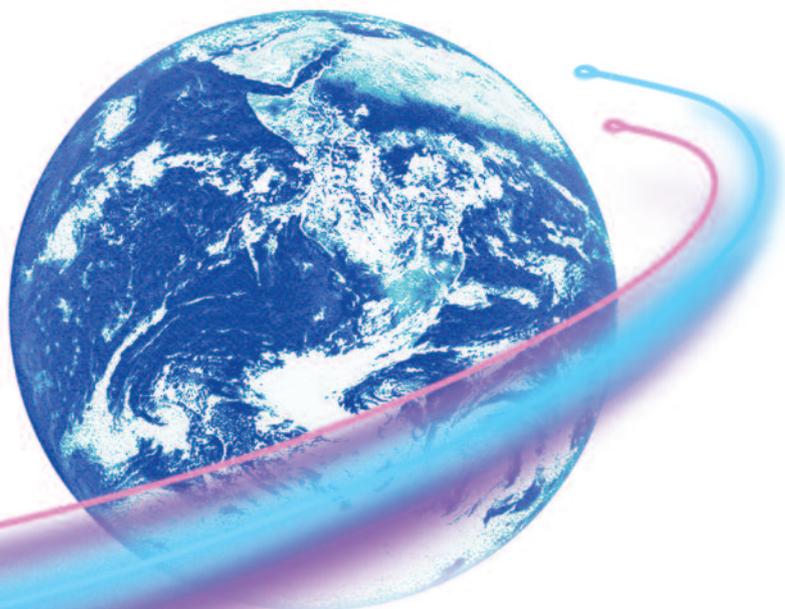
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Телсартан ЛП-004161 и Телсартан Н® ЛП-004256 2. Neutel et al. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in Comparison with Losartan/Hydrochlorothiazide in Managing Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. Hypertens Res 2005; 28:555–563. 3. Benson S.C. et al. Hypertension 2004;43:993–1002 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕЛСАРТАН® AM. ЛП-004550 5. ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events N Engl J Med 2008;358:1547–1559

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы.

RUS2121709 (v1.0) от 09.12.2019

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.abbott-russia.ru





БАЛАНС В КОНТРОЛЕ ДАВЛЕНИЯ НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ

- ✓ Плавное снижение артериального давления¹
- ✓ Равномерное действие в течение суток¹
- ✓ Легкий контроль артериального давления¹
- ✓ Усиление органопротективных свойств двух компонентов²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАТОР®

Регистрационный номер: 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+10 ЛП-004629; 10+20 ЛП-006141/10. **Торговое наименование:** Экватор®.
Международное непатентованное или группировочное название: амлодипин + лизиноприл. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор и блокатор «медленных» кальциевых каналов). Код АТХ: С09ВВ03.
Форма выпуска: таблетки, 5 мг + 10 мг, 5 мг + 20 мг, 10 мг + 20 мг, 10 мг + 10 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ фольги/полиэтилена/ПВДХ и лакированной твердой алюминиевой фольги. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (больным, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; к амлодипину или другим производным дигидропиридина; к другим компонентам препарата; отек Квинке в анамнезе, в т. ч. на фоне применения ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); кардиогенный шок; нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней), беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** Экватор® следует принимать внутрь 1 таблетку 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Максимальная суточная доза 1 таблетка 1 раз в сутки. **Побочные действия:** головная боль; кашель; головокружение; учащенное сердцебиение; сонливость; ортостатическая гипотензия; гиперемия кожи; диарея; рвота; боль в животе; тошнота; нарушение функции почек; периферические отеки. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. **Условия хранения:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. Задюнченко В.С. и соавторы. Результаты клинических исследований препарата Экватор® в лечении артериальной гипертензии. «РМЖ». 2012; 11; 554
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экватор®. ЛП-00232107



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, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2020; v.16, N 2

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

Соучредители – ФГБУ «НИИЦ 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
Serpeticus, 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, Стромынка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is supported by

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)
На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 апреля 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) Anichkov D. A. (Moscow)
Ахмеджанов Н. М. (Москва) Akhmedzhanov N. M. (Moscow)
Бурцев В. И. (Москва) Burtsev V. I. (Moscow)
Васюк Ю. А. (Москва) Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Гиляревский С. Р. (Москва) Gilyarevskiy S. R. (Moscow)
Горбунов В. М. (Москва) Gorbunov V.M (Moscow)
Деев А. Д. (Москва) Deev A. D. (Moscow)
Дошчистин В. Л. (Москва) Doshchitsin V. L. (Moscow)
Задюченко В. С. (Москва) Zadiyonchenko V. S. (Moscow)
Калинина А. М. (Москва) Kalinina A. M. (Moscow)
Концевая А. В. (Москва) Kontsevaya A. V. (Moscow)
Кутишенко Н. П. (Москва) Kutishenko N. P. (Moscow)
Кухарчук В. В. (Москва) Kukharchuk V. V. (Moscow)
Лукьянов М. М. (Москва) Loukianov M. M. (Moscow)
Мартынов А. И. (Москва) Martynov A. I. (Moscow)
Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)
Небиеридзе Д. В. (Москва) Nebieridze D. V. (Moscow)
Подзолков В. И. (Москва) Podzolkov V. I. (Moscow)
Поздняков Ю. М. (Жуковский) Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)
Савенков М. П. (Москва) Savenkov M. P. (Moscow)
Смирнова М.И. (Москва) Smirnova M.I. (Moscow)
Ткачева О. Н. (Москва) Tkacheva O. N. (Moscow)
Чазова И. Е. (Москва) Chazova I. Ye. (Moscow)
Шостак Н. А. (Москва) Shostak N. A. (Moscow)
Якусевич В. В. (Ярославль) Yakusevich V. V. (Yaroslavl)
Якушин С. С. (Рязань) Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения) Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)
Вардас П. (Ираклион, Греция) Vardas P. (Heraklion, Greece)
Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия) Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)
ДеМария А. (Сан-Диего, США) DeMaria A. (San Diego, USA)
Джушипов А. К. (Алматы, Казахстан) Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)
Закирова А.Н. (Уфа, Россия) Zakirova A. N. (Ufa, Russia)
Кенда М.Ф. (Любляна, Словения) Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)
Коваленко В.Н. (Киев, Украина) Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)
Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия) Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)
Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)
Латфуллин И.А. (Казань, Россия) Latfullin I. A. (Kazan, Russia)
Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия) Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)
Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия) Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь) Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)
Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия) Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)
Олейников В.Э. (Пенза, Россия) Oleynikov V. E. (Penza, Russia)
Перова Н.В. (Москва, Россия) Perova N. V. (Moscow, Russia)
Попович М. И. (Кишинев, Молдова) Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)
Пушка П. (Хельсинки, Финляндия) Puska P. (Helsinki, Finland)
Стаченко С. (Эдмонтон, Канада) Stachenko S. (Edmonton, Canada)
Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия) Fishman B. B. (Velikiy Novgorod, Russia)
Тинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzgvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)
Шалаев С.В. (Тюмень, Россия) 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

Инфекционный эндокардит у пожилых – сравнительный анализ клиники, течения и исходов
Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Аничков Д.А.,
Кондратьева Т.Б.166

Эффекты телмисартана и его комбинаций на динамику офисного артериального давления: результаты проспективного наблюдательного исследования ТАЙНА
Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Агеев Ф.Т., Аникин Г.С.,
Ахметзянова Э.Х., Безуглова Е.И., Бекоева А.Б., Боровкова Н.Ю.,
Виноградова Н.Г., Горбунова Е.В., Горячева А.А., Жугрова Е.С.,
Кисляк О.А., Кляшев С.М., Кузьмин В.П., Липченко А.А., Матюшин Г.В.,
Михайлова Е.А., Невзорова В.А., Обрезан А.Г., Петричко Т.А.,
Петрова М.М., Рейдер Т.Н., Репин А.Н., Садовой В.И., Санина Н.П.,
Скрипченко А.В., Стрюк Р.И., Фаянс И.В., Хаишева Л.А., Хасанов Н.Р.,
Хохлов Р.А., Царева Е.Е., Черкашина А.Л., Шапошник И.И.,
Шелестова И.А., Шепель Р.Н., Ших Е.В., Яхонтов Д.А.175

Влияние фармакологического прекондиционирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца
Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., Коткина Т.И.,
Самко А.И., Карпов Ю.А.191

Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий
Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.199

Клинический профиль и медикаментозная терапия амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией
Измозжерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М., Шамбатов М.А.206

Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией: результаты 52-недельного проспективного исследования АРТЕРИЯ-АГ
Федоришина О.В., Протасов К.В., Торунова А.М.213

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Возможности фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл в лечении впервые выявленной артериальной гипертензии у пациентки среднего возраста (клинический пример)
Кочетков А.И., Лопухина М.В., Котаева Е.А.,
Кириченко А.А., Остроумова О.Д.221

Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины
Благова О.В., Коган Е.А., Седов В.П., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В.,
Отт А.В., Дашинемаева Л.М., Заклязьминская Е.В.231

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Скорость клубочковой фильтрации, ее ассоциации с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования ЭССЕ-РФ-2
Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е.,
Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Тарасов В.И.,
Викторова И.А., Редько А.Н., Прищепа Н.Н., Якушин С.С.,
Драпкина О.М.240

Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров
Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Быкова И.С., Кашталап В.В.,
Эрлих А.Д.250

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Infectious Endocarditis in the Elderly – Comparative Study of Clinical Features, Course and Outcomes
Chipigina N.S., Karpova N.Y., Anichkov D.A.,
Kondratieva T.B.166

The Effects of Telmisartan and Its Combinations on Office Blood Pressure: Results of Prospective Observational Study TAINA
Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ageev F.T., Anikin G.S.,
Akhmetzyanova E.K., Bezuglova E.I., Bekoeva A.B., Borovkova N.Y.,
Vinogradova N.G., Gorbunova E.V., Goryacheva A.A., Zhugrova E.S.,
Kislyak O.A., Klyashev S.M., Kuzmin V.P., Lipchenko A.A., Matyushin G.V.,
Mikhailova E.A., Nevzorova V.A., Obrezan A.G., Petrichko T.A., Petrova M.M.,
Reider T.N., Repin A.N., Sadovoy V.I., Sanina N.P., Skripchenko A.V.,
Stryuk R.I., Faiyance I.B., Khaisheva L.A., Khasanov N.R., Khokhlov R.A.,
Tsareva E.E., Cherkashina A.L., Shaposhnik I.I., Shelestova I. A.,
Shepel R.N., Shikh E.V., Yakhontov D.A.175

The Effect of Pharmacological Preconditioning with Nicorandil before Elective Coronary Stenting on the Long-Term Prognosis of Patients with Stable Coronary Artery Disease
Soboleva G.N., Gostishchev R.V., Rogoza A.N., Kotkina T.I.,
Samko A.N., Karpov Y.A.191

Algorithm for the Choice of Anticoagulant for Patients with Atrial Fibrillation
Skirdenko Y.P., Nikolaev N.A.199

Clinical profile and drug therapy of outpatients with arterial hypertension
Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M., Shambatov M.A.206

Drug Correction of Vascular Remodeling in Patients with Hypertension: Results of 52-Week Prospective Study ARTERIA-AG
Fedorishina O.V., Protasov K.V., Torunova A.M.213

NOTES FROM PRACTICE

The Capabilities of Amlodipine/Lisinopril Single-Pill Combination in the Treatment of Newly Diagnosed Arterial Hypertension in a Middle-Aged Patient (Case Report)
Kochetkov A.I., Lopukhina M.V., Kotaeva E.A.,
Kirichenko A.A., Ostroumova O.D.221

Cardiomyopathy with Restrictive-Hypertrophic Phenotype and Initial Morphological Diagnosis “Amyloidosis” as a Manifestation of Danon Disease in a Woman
Blagova O.V., Kogan E.A., Sedov V.P., Lutokhina Y.A., Inaccess A.V.,
A.V. Ott, Dashinemaeva L.M., Zaklyazminskaya E.V.231

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Glomerular Filtration Rate, its Association with Risk Factors and Cardiovascular Diseases. The Results of the ESSE-RF-2 Study
Shalnova S.A., Maksimov S.A., Balanova Y.A., Evstifeeva S.E.,
Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Tarasov V.I.,
Viktorova I.A., Redko A.N., Prishchepa N.N., Yakushin S.S.,
Drapkina O.M.240

Risk Factors, Clinical Features of the Course of Myocardial Infarction and Treatment of Young Patients Based on Two Hospital Registries
Barbarash O.L., Sedykh D.Y., Bykova I.S., Kashtalap V.V.,
Erllich A.D.250



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 ТТВ и ТЭЛА. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** 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, диагностированное или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга, сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера, заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной 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 норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие соответствующие системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы 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

приводит 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, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развились симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[†], диарея, рвота[†], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[†], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагии[†]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины[†], лихорадка[†], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. [†]наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. [‡]наблюдались при лечении БТЗ 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.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

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/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. † 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.

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – единственная
тройная фиксированная
комбинация для комплекс-
ной терапии пациентов
с артериальной гипертонией
и дислипидемией^{1,2}



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

На правах рекламы

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

5 мг + 10 мг + 10 мг



5 мг + 10 мг + 20 мг



10 мг + 20 мг + 10 мг



10 мг + 20 мг + 20 мг



ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. РМЖ. 2015; 27: 1581–83.

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: демографические характеристики, факторы риска и приверженность медикаментозному лечению (данные регистра РЕКВАЗА) Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Диндикова В.А., Маковеева А.Н., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М.	258
---	-----

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Старцев Д.А., Благодатских С.В.	266
--	-----

Лечение больных с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: не забывать о принципах доказательной медицины Марцевич С.Ю.	273
--	-----

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии Драпкина О.М., Кабурова А.Н.	277
--	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных Лобастов К.В., Счастливцев И.В.	286
--	-----

Особенности подходов к антикоагулянтной терапии коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом и нарушением функции почек Дроботья Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженко А.А.	296
---	-----

Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямой ингибитор тромбина: мифы и реальность Татарский Б.А., Казеннова Н.В., Напалков Д.А.	301
--	-----

Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательства пользы и возможность применения в российской реальности Акашева Д.У., Драпкина О.М.	307
---	-----

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбозомболической легочной гипертензией: новые данные Симакова М.А., Моисеева О.М.	317
--	-----

Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики Гиляревский С.Р.	324
--	-----

ЮБИЛЕИ

Юрий Исаевич Гринштейн. К 70-летию со дня рождения	335
Подписка на журнал	337

Patients with Premature Cardiovascular Diseases in Ambulatory Practice: Demographic Characteristics, Risk Factors and Adherence to the Medical Therapy (Data of RECVASA Registry) Andreenko E.Y., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Dindikova V.A., Makoveeva A.N., Kudryashov E.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M.	258
--	-----

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

LIS-3 Acute Coronary Syndrome Registry: Changes in Clinical and Demographic Characteristics and Tactics of Prehospital and Hospital Treatment of Surviving Patients After Acute Coronary Syndrome Over a 4-Year Period Martsevich S.Y., Zagrebelsny A.V., Zolotareva N.P., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Ginzburg M.L., Startsev D.A., Blagodatskikh S.V.	266
---	-----

Treatment of Patients with COVID-19 and Concomitant Cardiovascular Diseases: Do not Forget About the Principles of Evidence-based Medicine Martsevich S.Y.	273
--	-----

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development Drapkina O.M., Kaburova A.N.	277
---	-----

POINT OF VIEW

The Current Status of Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Related Venous Thromboembolism Treatment Lobastov K.V., Schastlivtsev I.V.	286
---	-----

Specificities of Approaches to Anticoagulant Therapy in Comorbid Patients with Atrial Fibrillation, Diabetes Mellitus and Impaired Kidney Function Drobotya N.V., Guseynova E.S., Pirozhenko A.A.	296
---	-----

The Risk of Myocardial Infarction in Patients with Atrial Fibrillation Taking a Direct Thrombin Inhibitor: Myths and Reality Tatarsky B.A., Kazennova N.V., Napalkov D.A.	301
---	-----

Mediterranean Diet: Origin History, Main Components, Evidence of Benefits and Feasibility to Adapt to the Russian Reality Akasheva D.U., Drapkina O.M.	307
--	-----

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Soluble Guanylate Cyclase Stimulators for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Treatment: New Data Simakova M.A., Moiseeva O.M.	317
---	-----

Off-Label Medicines Use: Complex Problem of Modern Clinical Practice Gilyarevskiy S.R.	324
--	-----

ANNIVERSARIES

Yury I. Grinshtein. On the 70th Anniversary	335
Subscription to the journal	337

Инфекционный эндокардит у пожилых – сравнительный анализ клиники, течения и исходов

Наталия Семеновна Чипигина^{1*}, Нина Юрьевна Карпова¹,
Дмитрий Александрович Аничков¹, Татьяна Борисовна Кондратьева²

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

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

В условиях роста заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ) у пожилых людей современная оценка особенностей течения и прогноза ИЭ у пожилых людей не лишена противоречий.

Цель. Изучить особенности клинического течения и исходы ИЭ у больных в возрасте ≥ 65 лет.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ факторов риска, этиологии, клинических проявлений, исходов ИЭ у 75 больных ≥ 65 лет и у 356 больных < 65 лет.

Результаты. У больных ≥ 65 лет ИЭ был чаще связан с предшествующей медицинской помощью (отношение шансов [ОШ]=14,9; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 8,6;25,9), с инфекциями и опухолями мочеполовой системы или опухолями желудочно-кишечного тракта (ОШ=12,6; 95%ДИ 6,4;24,6); у них чаще имелись сопутствующие онкологические заболевания (ОШ=66,2; 95%ДИ 19,3;226,8), сахарный диабет (ОШ=9,9; 95%ДИ 4,5;22,1), хроническая болезнь почек (ОШ=27,0; 95%ДИ 13,6;53,3). У пожилых в сравнении больными < 65 лет, не злоупотребляющими наркотиками ($n=266$), была выше частота энтерококкового ИЭ (ОШ=3,3; 95%ДИ 1,4;7,9); ИЭ у них диагностировался позднее – в среднем через 60 (37;152) дней в сравнении с 30 (20;110) днями ($p<0,05$); реже проводилось кардиохирургическое лечение (8% и 24,8%, соответственно; $p<0,05$); внутрибольничная летальность была почти в 2 раза выше. Однако при исключении из оценки летальности случаев ИЭ, не диагностированных прижизненно, внутрибольничная летальность у больных ≥ 65 лет и больных < 65 лет значимо не отличалась (14,8% в сравнении с 12,2% при ИЭ у не наркоманов < 65 лет и 14,9% при ИЭ наркоманов).

Заключение. Поздняя диагностика ИЭ и коморбидность, ограничивающая возможность кардиохирургического лечения – наиболее важные прогностически неблагоприятные особенности ИЭ у пожилых.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, пожилые, этиология, клиника, прогноз.

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Аничков Д.А., Кондратьева Т.Б. Инфекционный эндокардит у пожилых – сравнительный анализ клиники, течения и исходов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):166-174. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-02

Infectious Endocarditis in the Elderly – Comparative Study of Clinical Features, Course and Outcomes

Natalia S. Chipigina^{1*}, Nina Yu. Karpova¹, Dmitrii A. Anichkov¹, Tatiana B. Kondratieva²

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

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

In the context of the increased incidence of infectious endocarditis (IE) in the elderly, an assessment of clinical features of IE in elderly patients is still controversial.

Aim. To study the clinical features and outcomes of IE in patients aged ≥ 65 years.

Material and methods. A comparative assessment of risk factors, etiology, clinical manifestations, outcomes was performed in 75 IE patients ≥ 65 years old and in 356 IE patients < 65 years old.

Results. In patients ≥ 65 years old IE was more often associated with previous medical care (odds ratio [OR]=14.9; 95% confidence interval [95%CI] 8.6;25.9), infections and tumors of the genitourinary system or tumors of the gastrointestinal tract (OR=12.6; 95%CI 6.4;24.6); there were more concomitant oncological diseases (OR=66.2; 95%CI 19.3;226.8), diabetes mellitus (OR=9.9; 95%CI 4.5;22.1), chronic kidney disease (OR=27.0; 95%CI 13.6;53.3). In patients ≥ 65 years old compared with non-drug users IE patients < 65 years old ($n=266$), the incidence of enterococcal IE was higher (OR=3.3; 95%CI 1.4;7.9); the timing of IE diagnosis was longer – 60 (37;152) vs 30 (20;110) days ($p<0.05$); cardiac surgery was performed less often (8% vs 24.8%; $p<0.05$); in-hospital mortality was almost two-fold higher. However, with the exclusion from the mortality rate assessment of postmortem diagnosed IE cases in-hospital mortality in patients ≥ 65 years old and patients < 65 years old did not differ significantly (14.8% vs 12.2% in non-drug users < 65 years old and 14.9% in drug-users IE).

Conclusion. Late diagnosis of IE and comorbidity, which limits the possibility of cardiac surgery, are the most important prognostic unfavorable features of IE in the elderly.

Keywords: infectious endocarditis, elderly, etiology, clinic, outcome.

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

For citation: Chipigina N.S., Karpova N.Y., Anichkov D.A., Kondratieva T.B. Infectious Endocarditis in the Elderly – Comparative Study of Clinical Features, Course and Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):166-174. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): chipigina-natalia56@yandex.ru

Received / Поступила: 09.10.2019

Accepted / Принята в печать: 09.12.2019

Эпидемиология инфекционного эндокардита (ИЭ) меняется на протяжении последних десятилетий, одна из наиболее заметных тенденций, наблюдающаяся во всем мире – «постарение» ИЭ [1,2]. Национальные регистры ИЭ во многих странах указывают на наибольший прирост заболеваемости ИЭ в старшей возрастной группе с пиком заболеваемости в возрасте 70-80 лет [3-5]. Во многих исследованиях последнего десятилетия средний возраст больных ИЭ превышает 65 лет [6]. Это связывают не только с наблюдающимся увеличением доли пожилых людей в популяции, но, в первую очередь, с более активной тактикой инвазивных медицинских вмешательств на сердце у пожилых людей, увеличением продолжительности жизни при наличии предрасполагающих заболеваний сердца и высокой распространенностью дегенеративных заболеваний клапанов у пожилых людей. Риск заболеть ИЭ у пожилых людей в настоящее время почти в 5 раз выше, чем в популяции [7].

Проспективные исследования ИЭ у пожилых свидетельствуют, что ИЭ у пожилых людей имеет свои специфические особенности, наиболее значимыми из которых являются более поздняя диагностика, частое сочетание с другими заболеваниями, свойственными пожилому и старческому возрасту, а также более высокая летальность [8,9].

Цель исследования: изучить демографические характеристики больных ИЭ и оценить долю пациентов в возрасте от 65 лет и старше, наблюдавшихся нами в разные годы, а также изучить особенности клинического течения и исходы ИЭ у больных в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с ИЭ у пациентов моложе 65 лет.

Материал и методы

В исследование включен 431 случай ИЭ (достоверного в соответствии с модифицированными диагностическими критериями DUKЕ [10,11]), последовательно диагностированный в двух больницах г. Москвы: Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗ (с 1986 по 2018 гг.) и Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова (с 2004 по 2007 гг.).

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Всем больным выполнялись: трансторакальная эхокардиограмма (ТТ ЭХО-КГ); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, печени, селезенки; микробиологическое исследование крови; клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Чреспищеводная ЭХО-КГ (ЧП ЭХО-КГ), компьютерная томография, магнитная резонансная томография вы-

полнялись по клиническим показаниям. Диагноз ИЭ подтвержден морфологически у 194 больных (у 104 больных при хирургическом лечении и у 90 больных на аутопсии).

Проведена оценка демографических характеристик больных ИЭ, частоты случаев ИЭ у больных в возрасте ≥ 65 лет в разные периоды наблюдения и сравнительная оценка факторов риска, предрасполагающих заболеваний сердца, этиологии, клинических проявлений, исходов ИЭ у больных ≥ 65 лет ($n=75$) и больных < 65 лет ($n=356$, в том числе, у 90 больных ИЭ «инъекционных» наркоманов и 266 больных ИЭ, не связанным с наркоманией).

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета SAS (Statistical Analysis System). Вычисляли абсолютные частоты, отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95%ДИ); для количественных показателей – среднее значение (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD), интерквартильный интервал (25-75%). Сравнительный анализ проводили с применением t-критерия Стьюдента, χ^2 Фишера, критерия Вилкоксона в соответствии с распределением анализируемых показателей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая и эпидемиологическая характеристика больных ИЭ, включенных в исследование

Среди больных ИЭ, наблюдавшихся нами с 1986 по 2018 гг. (табл. 1), у 341 больного заболевание не имело связи с внутривенным введением наркотиков, и 90 больных в трехмесячный период до заболевания применяли «инъекционные» наркотики (ИЭ наркоманов).

Больные, включенные в исследование, были в возрасте от 17 до 87 лет ($47,9 \pm 15,0$). При сравнении среднего возраста пациентов, лечившихся в разные периоды (в 1986-1990, 1991-2000, 2001-2010 и 2011-2018 гг.), значимых различий не выявлено. Однако среди больных ИЭ, не связанным с наркоманией ($n=341$), средний возраст статистически значимо увеличился в 2011-2018 гг. по сравнению с 1986-1990 гг., при этом доля больных в возрасте ≥ 65 лет увеличилась за эти годы в 8 раз – с 7,4% до 60,8% ($p < 0,05$; табл. 1). Всего в возрасте ≥ 65 лет было 75 больных ИЭ, не связанным с наркоманией. Все больные ИЭ наркоманов были молодого возраста (от 21 до 42 лет).

В подгруппе пожилых больных ИЭ число мужчин и женщин было примерно одинаковым, тогда как среди больных < 65 лет преобладали мужчины ($p > 0,05$).

Table 1. Demographic and epidemiological characteristics of 431 IE patients, followed from 1986 to 2018 years
Таблица 1. Демографическая и эпидемиологическая характеристика 431 больных ИЭ, наблюдавшихся с 1986 по 2018 гг.

Годы	ИЭ наркоманов			ИЭ, не связанный с наркоманией				Возраст, лет
	n	Мужчины, n(%)	Возраст, лет	<65 лет		≥65 лет		
				n(%)	Мужчины, n(%)	n(%)	Мужчины, n(%)	
1985-1990 (n=81)	0	0		75 (92,6)	38 (50,7)	6 (7,4)	3 (50)	43,4±14
1991-2000 (n=108)	3	3 (100)	29,3±11	84 (80)	52 (61,9)	21 (20)*	11 (52,4)	51,4±14,7*
2001-2010 (n=125)	28	18 (64,3)	28,4±4,8	77 (79,4)	54 (70,1)	20 (20,6)*	10 (47,6)	51,4±14,0*
2011-2018 (n=117)	59	44 (74,6)	31,2±7,5	30 (51,7)	17 (56,7)	28 (48,3)*	14 (50)	60,8±15,8*
Всего (n=431)	90	65 (72,2)	30,2±7,8	266 (78)	161 (60,5)	75 (22)	38 (50)	51,1±17,2

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в 1985-1990 гг.
ИЭ – инфекционный эндокардит

Table 2. Conditions predisposing to IE in the examined 431 patients
Таблица 2. Ситуации, предрасполагающие к развитию ИЭ у 431 обследованного больного

Предрасполагающие ситуации	ИЭ наркоманов (n=90)	ИЭ, не связанный с наркоманией		
		<65 лет (n=266)	≥65 лет (n=75)	Всего (n=431)
Предрасполагающие заболевания сердца				
Нет (первичный ИЭ), n (%)	70 (77,8)	135 (50,8)	30 (40)*	165 (48,4)†
Рецидив ИЭ на естественном клапане, n (%)	12 (13,3)	43 (16,1)	7 (9,3)	50 (14,7)
Приобретенный порок сердца, n (%):	0	44 (16,6)	7 (9,3)	51 (15,0)†
ревматический		42 (15,8)	7 (9,3)	49 (14,4)†
другой		2 (0,8)	0	2 (0,6)
Врожденный порок сердца, n (%):	0	18 (6,8)	1 (1,3)*	19 (5,6)†
не «синего» типа		16 (6,0)	1 (1,3)	17 (5)
«синего» типа		2 (0,8)	0	2 (0,6)
Проплапс МК, n (%)	0	3 (1,1)	1 (1,3)	4 (1,2)
Миксоматозная дегенерация МК, n (%)	0	1 (0,4)	2 (2,6)	3 (0,9)
Кальцинирующие поражения клапанов, n (%):	0	3 (1,2)	18 (23,9)*	21 (5,1)†
КМК		2 (0,8)	10 (13,3)*	12 (3,5)
КАС/КАК		1 (0,4)	8 (10,6)*	9 (2,6)
Протез или пластика клапана/рецидив ИЭ на оперированном клапане, n (%)	7 (7,8)/7 (7,8)	16 (6,0)/5 (1,9)	4 (5,3)/1 (1,3)	20 (5,9)/6 (1,7)
ЭКС, n (%)	0	1 (0,4)	3 (4)	4 (1,2)
АКШ, n (%)	0	1 (0,4)	1 (1,3)	2 (0,6)
Гипертрофическая КМП, n (%)	0	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Другие, n (%)	1 (1,1)	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Всего вторичный ИЭ, n (%)	20 (22,2)	131 (49,2)	45 (60)*	176 (51,6)†
«Входные ворота» инфекции				
Внутривенное введение наркотиков, n (%)	90 (100)	0	0	0†
Стоматологические вмешательства, n (%)	0	21 (7,9)	9 (12)	30 (8,8)†
Медицинские инвазивные вмешательства, госпитализация в течение 6 мес, n (%)	18 (20)	36 (13,5)	48 (64)*	84 (24,6)
Инфекция или опухоль мочеполовой системы, n (%)	0	15 (5,6)	24 (32)*	39 (11,4)†
Опухоль желудочно-кишечного тракта, n (%)	0	2 (0,7)	5 (6,7)*	7 (2,05)
Пиодермии, n (%)	6 (6,7)	9 (3,4)	2 (2,7)	11 (3,2)
Другие, n (%)	1 (1,1)	20 (7,5)	3 (4)	23 (6,7)
Не выявлены, n (%)	0 (0)	163 (61,3)	14 (18,7)*	177 (51,9)†

* p<0,05 по сравнению с частотой у больных ИЭ, не связанным с наркоманией <65 лет
† p<0,05 по сравнению с частотой у больных ИЭ, связанным с наркоманией
ИЭ – инфекционный эндокардит, АКШ – аортокоронарное шунтирование, КАК – кальциноз аортального клапана, КАС – кальцинированный аортальный стеноз, КМК – кальциноз митрального кольца или митрального клапана, КМП – кардиомиопатия, МК – митральный клапан, ЭКС – электрокардиостимулятор

Предрасполагающие к ИЭ состояния у пожилых больных ИЭ: предшествующие заболевания сердца и ситуации, способствовавшие инфицированию эндокарда, коморбидность

У 60% больных ≥ 65 лет ИЭ был вторичным, тогда как среди больных моложе 65 лет преобладали случаи первичного ИЭ (50,8% при ИЭ, не связанном с наркоманией, и 77,8% – при ИЭ наркоманов; $p < 0,05$; табл. 2). Наиболее частыми предшествующими патологическими изменениями со стороны сердца у пациентов ≥ 65 лет были идиопатические кальцинированные изменения клапанов – кальциноз митрального кольца и клапана, кальциноз и кальцинированный стеноз аортального клапана (23,9%); в 9,3% наблюдений ИЭ возник на фоне ревматических пороков сердца, и у 1 больного (1,3%) был врожденный дефект межпредсердной перегородки. Напротив, у больных моложе 65 лет ИЭ, не связанный с наркоманией, чаще всего возникал на фоне ревматических и других приобретенных пороков сердца (16,6%), у 6,8% больных были врожденные пороки сердца, а предшествующие кальцинирующие поражения клапанов наблюдались очень редко (1,2%). Частота рецидивов ИЭ, а также ИЭ протезов клапанов в выделенных подгруппах пациентов значимо не отличалась. В редких случаях ИЭ у пациентов, не употреблявших наркотики, предшествовали пролапс

митрального клапана (1,3% у больных ≥ 65 лет и 1,1% у больных < 65 лет), миксоматозная дегенерация клапана (у 2,6% и 0,4% больных, соответственно), постоянный электрокардиостимулятор (ЭКС; у 4% и 0,4% больных, соответственно), операция аортокоронарного шунтирования (у 1,3% и 0,4% больных, соответственно; $p > 0,05$ для всех сравнений). При ИЭ наркоманов, кроме предшествующих эпизодов ИЭ и протезирования клапана, у одного больного ранее имелась посттравматическая аневризма аорты.

Вероятные «входные ворота» инфекции были идентифицированы у 81,3% больных ≥ 65 лет, чаще, чем у более молодых больных при ИЭ, не связанном с наркоманией (38,7%; $p < 0,05$). В 64% случаев, чаще, чем у больных < 65 лет развитию ИЭ у пожилых предшествовали в течение 6 мес медицинские вмешательства, в том числе – операции на сердце (5,3%) или госпитализации с инвазивными диагностическими и лечебными процедурами (ОШ 14,9; 95%ДИ 8,6-25,9). У пожилых часто выявлялась связь ИЭ с инфекциями или опухолью мочеполовой системы (у 32% в сравнении с 5,6% у больных < 65 лет; $p < 0,001$) или опухолью желудочно-кишечного тракта (у 6,7% в сравнении с 0,7% у больных < 65 лет; $p < 0,05$). Частота предшествующих стоматологических процедур, инфекций кожи и инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у боль-

Table 3. Comorbidity in patients with IE (n=431)
Таблица 3. Коморбидность у больных ИЭ (n=431)

Сопутствующие заболевания	ИЭ наркоманов (n=90)	ИЭ, не связанный с наркоманией		
		<65 лет (n=266)	≥ 65 лет (n=75)	Всего (n=431)
ХСН (до настоящего эпизода ИЭ), n (%)	10 (11,1)	89 (33,5)	38 (50,6)*	127 (37,2) [†]
ИБС, n (%)	0	28 (10,5)	68 (90,1)*	96 (28,1) [†]
Сахарный диабет, n (%)	0	11 (4,1)	18 (24)*	29 (8,5) [†]
Хроническая мочевиная инфекция, ХБП, n (%)	4 (4,4)	12 (4,5)	42 (56)*	54 (15,8) [†]
Онкологические заболевания, n (%)	0	3 (1,1)	27 (36)*	30 (8,8) [†]
Вирусный гепатит С, В; цирроз печени, n (%)	80 (88,8)	7 (2,6)	2 (2,6)	9 (2,6) [†]
ВИЧ, n (%)	8 (8,8)	0	0	0 [†]
Системные заболевания соединительной ткани, n (%)	0	4 (1,5)	0	4 (1,2)
ХОБЛ, бронхиальная астма, n (%)	1 (1,1)	3 (1,1)	9 (12)*	12 (3,5)
Язвенный колит, n (%)	0	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Алкоголизм, n (%)	0	11 (4,1)	1 (1,3)	12 (3,5)
Хроническая ишемия головного мозга, n (%)	0	0	21 (28)*	21 (6,1) [†]
Другие, n (%)	2 (2,2)	5 (1,9)	15 (20)	20 (5,9)
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы $M \pm SD$	1,0 \pm 0,5	1,2 \pm 0,8	5,5 \pm 2,3*	2,1 \pm 1,0

* $p < 0,05$ по сравнению с частотой у больных ИЭ, не связанным с наркоманией < 65 лет
[†] $p < 0,05$ по сравнению с частотой у больных ИЭ, связанным с наркоманией
ИЭ – инфекционный эндокардит, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Table 4. Localization and etiology of infectious endocarditis (n=431)

Таблица 4. Локализация и этиология ИЭ (n=431)

Характеристика	ИЭ наркоманов (n=90)	ИЭ, не связанный с наркоманией		
		<65 лет (n=266)	≥65 лет (n=75)	Всего (n=431)
Локализация ИЭ, n (%)				
Митральный клапан	4 (4,4)	90 (33,8)	34 (45,3)	124 (36,4) [†]
Аортальный клапан	0	121 (45,4)	29 (38,7)	150 (44) [†]
Трикуспидальный клапан	73 (81,1)	0	0	0 [†]
Клапан легочной артерии	0	3 (1,1)	0	3 (0,9)
Митральный и аортальный клапаны	6 (6,7)	47 (17,7)	7 (9,3)	54 (15,8) [†]
Аортальный и трикуспидальный	1 (1,1)	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Митральный и трикуспидальный	4 (4,4)	2 (0,8)	0	2 (0,6)
Трикуспидальный и клапан легочной артерии	2 (2,3)	0	0	0
Пристеночный	0	2 (0,8)	1 (1,3)	3 (0,9) [†]
ЭКС в правых отделах сердца	0	1 (0,4)	3 (4,0)*	4 (1,2) [†]
Возбудители ИЭ, n (%)				
Стафилококки:				
Золотистый	73 (81,1)	37 (13,9)	11 (14,7)	48 (14,1) [†]
Коагулазонегативные	0	11 (4,1)	0	11 (3,2)
Стрептококки	4 (4,4)	37 (13,9)	14 (18,7)	51 (14,9) [†]
Энтерококки	0	12 (4,5)	10 (13,3)*	22 (6,5) [†]
Другие	2 (2,2)	16 (6,0)	2 (2,7)	18 (5,3)
Полифлора	2 (2,2)	0	0	0
С отрицательной гемокультурой	9 (10,0)	153 (57,5)	38 (50,7)	191 (56,0) [†]
* p<0,05 по сравнению с частотой у больных ИЭ, не связанным с наркоманией <65 лет				
† p<0,05 по сравнению с частотой у больных ИЭ, связанным с наркоманией				
ИЭ – инфекционный эндокардит				

ных ИЭ, не связанным с наркоманией, в возрасте ≥65 лет и <65 лет не отличалась.

У всех наблюдавшихся нами пожилых больных ИЭ было более 2 сопутствующих заболеваний (табл. 3). В сравнении с более молодыми больными ИЭ у них чаще имелись сопутствующие сахарный диабет (у 24% и 4,1%, соответственно; ОШ 9,9; 95%ДИ 4,5-22,1), онкологические заболевания (у 36% и 1,1%, соответственно; ОШ 66,2; 95%ДИ 19,3-226,8) и хронические болезни почек (у 56% и 4,5%, соответственно; ОШ 27,0; 95%ДИ 13,6-53,3), которые рассматриваются как факторы риска неблагоприятного прогноза при ИЭ [12-14]. Наиболее частыми онкологическими заболеваниями у больных пожилого возраста были лимфопролиферативные процессы (8 больных), колоректальные опухоли (5 больных) и рак предстательной железы (5 больных), кроме того, у них наблюдались рак молочной железы, тела и шейки матки, рак легких, рак желудка и миеломная болезнь. В двух случаях онкологические заболевания были впервые диагностированы в период лечения ИЭ, двое больных ИЭ получали химиотерапию в связи с

онкологическим заболеванием. Кроме того, частыми сопутствующими заболеваниями у пожилых пациентов были ишемическая болезнь сердца (90,1%), хроническая ишемия мозга (28%), хроническая сердечная недостаточность (50,6%), хронические бронхообструктивные заболевания (12%).

Клинические характеристики ИЭ у пожилых больных

У пациентов ≥65 лет ИЭ локализовался в 45,3% случаев на митральном клапане, в 38,7% – на аортальном клапане, в 9,3% – на митральном и аортальном клапанах, в 1,3% – на аортальном и на трикуспидальном клапане, в 4% – на ЭКС в правых отделах сердца, и в 1,3% ИЭ был пристеночным в левом желудочке (табл. 4). У пациентов <65 лет, не злоупотребляющих наркотиками, ИЭ чаще локализовался на аортальном, а не на митральном клапане, наблюдались единичные случаи сочетанной локализации на митральном и трикуспидальном клапанах, изолированной локализации на клапане легочной артерии, однако кроме более редкой локализации ИЭ на ЭКС

значимых различий при сравнении с локализацией ИЭ у больных ≥ 65 лет не выявлено. У наркоманов ИЭ преимущественно локализовался на клапанах правых отделов сердца (в 81,1% – на трикуспидальном и в 2,3% – на трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии), в единичных случаях наблюдалась сочетанная локализация на трикуспидальном клапане и клапанах левых отделов (5,5%), изолированная локализация на клапанах левых отделов выявлена у 11,1% больных. Все выявленные особенности статистически значимо отличались от локализации ИЭ в случаях, не связанных с наркоманией.

В этиологии ИЭ (табл. 4) у пациентов ≥ 65 лет преобладали стрептококки (18,7%), в 14,7% случаев заболевание было вызвано золотистым стафилококком (примерно в половине случаев резистентным к метициллину – MRSA), и в 13,3% – энтерококками (во всех случаях *Enterococcus faecalis*). При ИЭ не наркоманов у пациентов моложе 65 лет наиболее частыми возбудителями были стафилококки – золотистый стафилококк – 13,9% и коагулазонегативные стафилококки – 4,1%; стрептококки были возбудителями заболевания у 13,9% больных, энтерококки – у 4,5%. В сравнении с больными < 65 лет, не злоупотребляющими наркотиками, у пожилых была выше частота энтерококкового ИЭ (ОШ 3,3; 95%ДИ 1,4-7,9), других статистически значимых различий при сравнении этиологии ИЭ у больных ≥ 65 лет и < 65 лет не выявлено. Частота случаев, вызванных золотистым стафилококком (81,1%) при ИЭ наркоманов была значительно выше, чем при ИЭ не наркоманов, и реже отмечалась отрицательная гемокультура.

Медиана сроков диагностики ИЭ у больных ≥ 65 лет составила 60 (37;152) дней и была больше, чем у

пациентов < 65 лет: 30 (20;110) дней при ИЭ у не наркоманов ($p < 0,05$) и 18,5 (10;28) дней при ИЭ наркоманов ($p < 0,05$). 14 случаев ИЭ у пожилых людей (18,7%) были выявлены только на секции, тогда как среди пациентов < 65 лет не диагностированных при жизни случаев заболевания было меньше – 21 (7,9%) у не наркоманов и 3 (3,3%) среди наркоманов ($p < 0,05$). Причинами гиподиагностики ИЭ у пожилых были недостаточная информативность ТТ ЭХО-КГ в 4 случаях с кальцинозом аортального и митрального клапана, переоценка возможности марантического тромбозендокардита при выявлении вегетации на клапане у 1 больной с онкологическим заболеванием, ошибочное объяснение лихорадки сопутствующими заболеваниями. Другими причинами несвоевременного диагноза были позднее обращение пациентов к врачу и госпитализация в тяжелом состоянии, тяжелые сопутствующие заболевания, длительный онкопоиск на амбулаторном этапе, неправильная трактовка вне-сердечных проявлений ИЭ. Почти во всех случаях позднего диагноза ИЭ или не диагностированного при жизни ИЭ у пожилых имелись 2-3 малых диагностических критерия, но ЭХО-КГ исследование и бактериологические анализы крови не проводились, несмотря на длительную лихорадку.

Клинические проявления ИЭ представлены в табл. 5. У пациентов ≥ 65 лет лихорадка наблюдалась в 94,6%, реже, чем у больных моложе 65 лет ($p < 0,05$). Лихорадка отсутствовала у двух пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин и у двух больных с сердечной недостаточностью 2б стадии. У 67 (89,%) пожилых больных определялась анемия, при этом значительно чаще в сравнении с больными моложе 65 лет у них была тяжелая анемия (у 21,3% в

Table 5. Clinical manifestations of IE in the examined patients (n=431)

Таблица 5. Клинические проявления у больных ИЭ (n=431)

Проявления ИЭ	ИЭ наркоманов (n=90)	ИЭ, не связанный с наркоманией (n=431)	
		<65 лет (n=266)	≥ 65 лет (n=75)
Лихорадка/температура $> 38^{\circ}\text{C}$, n (%)	90 (100)/90 (100)	266 (100)/220 (82,9)	71 (94,6)*/48 (65,2)*
Спленомегалия, n (%)	49 (54,4)	170 (69,9)	44 (58,7)
Анемия/тяжелая анемия, n (%)	80 (88,8) /10 (11,1)	212 (79,7) /20 (7,5)	67 (89,3) /16 (21,3)*
Тромбоземболии, n (%)	89 (98,9)	58 (21,8)	14 (18,7)
Васкулиты, n (%)	15 (15,5)	62 (23,3)	14 (18,7)
Поражения почек/гломерулонефрит, n (%)	35 (38,9) /31 (34,4)	115 (43,2) /67 (25,2)	45 (60)*/16 (21,3)
Пиогенный спондилит, n (%)	0	1 (0,4)	3 (4)*
Гнойный артрит, n (%)	2 (2,2)	2 (0,8)	0
Размеры вегетаций, мм	10,6 (4,1;16,6)	7,0 (3,4;15,8)	10,6 (3,8;15,5)

Данные представлены в виде Ме (25-75%), если не указано иное

* $p < 0,05$ при сравнении частоты у больных в возрасте ≥ 65 лет и у больных ИЭ не связанным с наркоманией моложе 65 лет

ИЭ – инфекционный эндокардит

сравнении с 7,5% при ИЭ не наркоманов и 11,1% при ИЭ наркоманов; $p < 0,05$). Во всех случаях, кроме одного, тяжелая анемия имела характер железодефицитной анемии хронической болезни. Отсутствие лихорадки/высокой лихорадки в сочетании с тяжелой анемией и многолетней хронической сердечной недостаточностью, обусловленной сопутствующей ишемической болезнью сердца, было причиной поздней диагностики ИЭ у 10 больных ≥ 65 лет. У пожилых пациентов более чем в половине случаев, значимо чаще, чем у больных моложе 65 лет, определялась СКФ < 60 мл/мин как проявление сопутствующей хронической болезни почек или острого повреждения почек, обусловленного лекарственной терапией, нарушениями гемодинамики, тромбоэмболиями в артерии почки или вторичным гломерулонефритом (ГН). При этом частота диагностики ГН у пожилых больных была 21,3% и значимо не отличалась от частоты ГН у больных моложе 65 лет. Среди пожилых больных чаще, чем у больных моложе 65 лет был диагностирован пиогенный спондилит/остеомиелит тел позвонков (у 4% в сравнении с 0,4%, соответственно; $p < 0,05$). Частота тромбоэмболических осложнений, спленомегалии, васкулитов, артритов, а также средние размеры клапанных вегетаций у больных пожилого возраста и в группе больных ИЭ не наркоманов моложе 65 лет в наших наблюдениях значимо не различались. При ИЭ наркоманов была выше частота тромбоэмболических проявлений за счет септической эмбологенной пневмонии почти во всех случаях ИЭ правых отделов сердца.

Исходы ИЭ у больных ≥ 65 лет

У пациентов ≥ 65 лет значительно реже, чем у больных моложе 65 лет проводилось кардиохирургическое лечение (8% против 24,8% у больных ИЭ не наркоманов < 65 лет и 28% при ИЭ наркоманов; $p < 0,05$ для обоих сравнений). Причиной отказа от хирургического лечения в большинстве случаев был высокий операционный риск из-за сопутствующих заболеваний. Внутрибольничная летальность у больных ≥ 65 лет составила 30,7%, и была более чем в 1,5 раза выше летальности у больных < 65 лет при ИЭ не наркоманов (19,2%, $p < 0,05$; ОШ 1,86, 95%ДИ 1,05-3,34, $p < 0,05$) и при ИЭ наркоманов (17,8%; $p < 0,05$). Однако при исключении из оценки летальности случаев ИЭ, не диагностированных прижизненно, частота летальных исходов у больных пожилого возраста составила 14,8%, и не отличалась значимо от частоты летальных исходов при ИЭ у не наркоманов моложе 65 лет (12,2%) и при ИЭ наркоманов (14,9%), что свидетельствует о наибольшем вкладе несвоевременной диагностики заболевания в неблагоприятный исход ИЭ у пожилых.

Обсуждение

Число пожилых больных ИЭ по нашим наблюдениям с 1986 по 2018 г. увеличилось и практически удвоилось в последнее десятилетие, что соответствует общемировой тенденции «постарения» ИЭ [1,2].

На основании многих исследований предполагается, что ИЭ у пожилых имеет ряд уникальных характеристик, обусловленных возрастом пациентов [9]. Пожилые люди чаще болеют сахарным диабетом, хроническими болезнями почек, онкологическими заболеваниями, у них много других болезней, которые часто сопровождаются бактериемией и нередко требуют инвазивных медицинских процедур. Последнее время пожилым людям чаще проводят кардиохирургические операции, устанавливают постоянные ЭКС. Соответственно, у пожилых людей больше вероятность связи ИЭ с медицинскими вмешательствами, опухолями желудочно-кишечного тракта, воспалительными и опухолевыми заболеваниями мочевыводящих путей. Опухоли кишечника и заболевания мочевого пузыря рассматриваются как важнейшие факторы риска развития ИЭ у пожилых людей [9,14]. Повышенная частота этих предрасполагающих факторов риска, по-видимому, влияет на этиологию ИЭ [8]. У пожилых больных описана сравнительно более высокая частота случаев ИЭ, вызванного MRSA, коагулазонегативными стафилококками, энтерококками и *Streptococcus bovis* [9,10,15,16]. Для ИЭ, вызванного каждым из этих возбудителей, свойственны некоторые особенности клинической картины, эхокардиографических характеристик, осложнений и необходимости хирургического вмешательства. Анализ эпидемиологических факторов в наблюдавшейся нами группе пациентов подтверждает более частую ассоциацию ИЭ у пожилых людей с медицинскими вмешательствами, опухолями желудочно-кишечного тракта, воспалительными и опухолевыми заболеваниями мочевыводящих путей. У пожилых больных ИЭ, по нашим данным, почти в 3 раза чаще, чем у более молодых больных, возбудителем заболевания был энтерококк. Можно предполагать, что эпидемиологические факторы и преимущественные возбудители, а не собственно возраст, во многом определяют особенности течения ИЭ у пожилых больных.

По данным литературы у пожилых людей ИЭ чаще развивается на протезах клапанов и ЭКС [9,15]. Роль идиопатических кальцинирующих поражений клапанов, в том числе, кальцинированного аортального стеноза как предрасполагающей патологии сердца у пожилых, которая долго недооценивалась, в настоящее время не вызывает сомнений [9]. В нашем наблюдении кальцинированные поражения аортального или митрального клапана были наиболее частыми пред-

шествующими заболеваниями клапанов сердца у пожилых больных. Общеизвестны трудности дифференциации кальцинатов и вегетаций на клапанах, а также выявления вегетаций на протезах клапанов и ЭКС при проведении ТТ ЭХО-КГ, поэтому эксперты подчеркивают, что чреспищеводная эхокардиография более чувствительна для диагностики ИЭ у пациентов пожилого возраста [9, 10, 11, 15].

У пожилых больных ИЭ протекает с мало выраженными внесердечными симптомами: у больных реже наблюдались спленомегалия, сосудистые иммунногенные и тромбоэмболические проявления – инсульты, узелки Ослера, пятна Рота, гломерулонефрит и другие [9]. Возраст старше 65 лет в исследовании E. Durante-Mangoni с соавт. [9] был независимо ассоциирован с меньшей частотой тромбоэмболических осложнений. Сообщалось о меньших размерах вегетаций у пожилых больных как возможным объяснению низкого риска эмболий [10]. У наблюдавшихся нами больных такой закономерности не выявлено, частота тромбоэмболических проявлений не зависела от возраста больных, так же, как и размеры вегетаций не различались значимо у больных ≥ 65 лет и более молодых. Частота диагностики вторичного гломерулонефрита от возраста также не зависела, хотя васкулит наблюдался у пожилых больных реже.

По нашим наблюдениям и данным литературы при ИЭ у пожилых больных реже отмечается лихорадка, чаще диагностируются тяжелая анемия [10], пиогенный спондилит и остеомиелит позвонков [17]. Поэтому рекомендуется раннее проведение ЭХО-КГ исследования, предпочтительно трансэзофагального, у пожилых больных с неуточненной железодефицитной анемией хронической болезни (с высоким уровнем ферритина) и в случаях пиогенного спондилита [17].

В большинстве исследований у пожилых больных, как и в нашем наблюдении, отмечены более поздние сроки диагностики ИЭ, ограниченное использование хирургического лечения, и более высокая летальность [9, 10]. Причины неблагоприятного прогноза ИЭ у пожилых оцениваются противоречиво. Предполагается роль более агрессивных возбудителей; поздней диагностики ИЭ из-за маловыраженной клинической симптоматики и трудностей дифференциации вегетаций с кальцинатами и марантическим тромбоэндокардитом у пожилых людей; наличия сопутствующих заболеваний, относящихся к известным факторам риска неблагоприятного исхода ИЭ (сахарный диабет, ХБП, онкологические заболевания); ограничения выбора антибиотиков из-за частого поражения почек; отказа от хирургического лечения из-за высокого операционного риска, связанного с возрастом и коморбидностью [7, 9, 10]. По оценке E. Durante-Mangoni с

соавт. пожилой возраст является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при ИЭ [9]. Однако, так как при оценке внутрибольничной летальности с исключением случаев ИЭ, не диагностированных прижизненно, летальность у пациентов ≥ 65 лет и у более молодых в наших наблюдениях оказалась одинаковой, мы предполагаем, что среди перечисленных факторов наибольшее влияние на исход ИЭ у пожилых оказывает несвоевременная диагностика заболевания.

Вопрос о целесообразности выделения ИЭ у пожилых больных в качестве особой формы заболевания в настоящее время можно считать дискуссионным. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2009) «ИЭ у пожилых пациентов» был включен в число особых форм ИЭ [10], но при последующем пересмотре рекомендаций в 2015 г. эта форма ИЭ, как особая, не упоминается [11]. У наблюдавшихся нами больных ИЭ, не связанным с наркоманией, принципиальных различий в клинике и течении ИЭ в зависимости от возраста не выявлено, клинические и эпидемиологические особенности, отмеченные у больных в возрасте ≥ 65 лет, должны учитываться при диагностике и лечении, но недостаточны для выделения ИЭ пожилых в качестве особой формы ИЭ, как, например, ИЭ наркоманов.

Заключение

Рост заболеваемости ИЭ у пожилых людей требует повышения настороженности врачей для улучшения диагностики болезни у пациентов старше 65 лет. ЭХО-КГ и посевы крови показаны безотлагательно у пожилых больных при наличии 2-3 малых критериев диагноза ИЭ (даже если они могут быть объяснены другими заболеваниями или отсутствует лихорадка), а также в случаях железодефицитной анемии хронической болезни неуточненной природы или пиогенного спондилита. Выявление при ТТ ЭХО-КГ у пожилых больных с кальцинозом клапанов подвижных масс на створках должно вызывать подозрение на ИЭ, в таких случаях показано ЧП ЭХО-КГ исследование. Марантический тромбоэндокардит – крайне редкое заболевание, он может быть диагностирован у пожилых больных с онкологическими заболеваниями только при уверенном исключении ИЭ.

Лечение ИЭ у пожилых проводится в соответствии с общими рекомендациями по ведению больных ИЭ: применяются схемы лечения антибиотиками в соответствии с чувствительностью выделенного возбудителя, показания к хирургическому лечению у пожилых и более молодых пациентов одинаковы. Однако при выборе эмпирической терапии до получения результатов бактериологического исследования при подостром ИЭ у пожилых следует учитывать более высокую

вероятность энтерококковой этиологии. При лечении ИЭ у пожилых антибиотиками желательнее избегать назначения нефротоксичных препаратов, показан регулярный контроль СКФ.

References / Литература

1. Vatutin N.T., Taradin G.G., Tchaus E.A., Smirnova A.S. Infective endocarditis in elderly: from etiology to treatment and prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(1):80-9 (In Russ.). [Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;(1):80-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-1-80-89.
2. Slipczuk L., Codolosa J.N., Davila C.D., et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(12):e82665. DOI:10.1371/journal.pone.0082665.
3. Sy R.W., Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*, 2010;31(15):1890-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehq110.
4. Nakatani S., Mitsutake K., Ohara T., et al.; CADRE Investigators. Recent picture of infective endocarditis in Japan—lessons from Cardiac Disease Registration (CADRE-IE). *Circ J*. 2013;77(6):1558-64. DOI:10.1253/circj.CJ-12-1101.
5. Selton-Suty Ch., Célar M, Le Moing V., et al.; AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1230-9. DOI:10.1093/cid/cis199.
6. DeSimone D.C., Tleyjeh I.M., Correa de Sa D.D., et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. 2015;170(4):830-6. DOI:10.1016/j.ahj.2015.07.007.
7. Ursi M.P., Durante Mangoni E., Rajani R., et al. Infective Endocarditis in the Elderly: Diagnostic and Treatment Options. *Drugs Aging*. 2019;36(2):115-24. DOI:10.1007/s40266-018-0614-7.
8. Di Salvo G., Thuny F, Rosenberg V., et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24(17):1576-83. DOI:10.1016/S0195-668X(03)00309-9.
9. Durante-Mangoni E., Bradley S, Selton-Suty C., et al.; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095-103. DOI:10.1001/archinte.168.19.2095.
10. Habib G., Hoen B., Tornos P., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413. DOI:10.1093/eurheartj/ehp285.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
12. Buchholtz K., Larsen C.T., Hassager C., Bruun N.E. In infective endocarditis patients mortality is highly related to kidney function at time of diagnosis: a prospective observational cohort study of 231 cases. *Eur J Intern Med*. 2009;20(4):407-10. DOI:10.1016/j.ejim.2008.12.017.
13. Kourany W.M., Miro J.M., Moreno A., et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):613-9. DOI:10.1080/00365540600617017.
14. Chipigina N.S., Karpova N.Y., Barsegyan V.A., Timofeev V.T. Infective endocarditis and malignant neoplasms: facts and hypotheses. *The Clinician*. 2018;12(1):17-24 (In Russ.) [Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Барсегян В.А., Тимофеев В.Т. Инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования: факты и гипотезы. *Клиницист*. 2018;12(1):17-24. DOI:10.17650/1818-8338-2018-12-1-17-24.
15. Cecchi E., Chirillo F., Castiglione A., et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIE): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015;190:151-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.123.
16. Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G., et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325-344. DOI:10.1016/j.jacc.2016.10.066.
17. Aguilar-Company J., Pigrau C., Fernández-Hidalgo N., et al. Native vertebral osteomyelitis in aged patients: distinctive features. An observational cohort study. *Infection*. 2018;46(5):679-86. DOI:10.1007/s15010-018-1177-6.

About the Authors:

Natalia S. Chipigina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Nina Yu. Karpova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Dmitrii A. Anichkov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Tatiana B. Kondratieva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Сведения об авторах:

Чипигина Наталья Семеновна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Карпова Нина Юрьевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Аничков Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кондратьева Татьяна Борисовна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Эффекты телмисартана и его комбинаций на динамику офисного артериального давления: результаты проспективного наблюдательного исследования ТАЙНА

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹, Фаиль Таипович Агеев³, Георгий Станиславович Аникин², Эльмира Хамитовна Ахметзянова⁴, Елена Ивановна Безуглова⁵, Анжела Борисовна Бекоева⁶, Наталья Юрьевна Боровкова⁷, Надежда Георгиевна Виноградова⁷, Горбунова Елена Владимировна⁸, Анна Александровна Горячева^{9,10}, Елена Сергеевна Жугрова¹¹, Оксана Андреевна Кисляк¹², Сергей Михайлович Кляшев¹³, Владимир Петрович Кузьмин¹⁴, Александр Анатольевич Липченко^{15,16}, Геннадий Васильевич Матюшин¹⁷, Елена Александровна Михайлова¹⁸, Вера Афанасьевна Невзорова¹⁹, Андрей Григорьевич Обрезан^{20,21}, Татьяна Алексеевна Петричко^{22,23}, Марина Михайловна Петрова²⁴, Татьяна Николаевна Рейдер²⁵, Алексей Николаевич Репин²⁶, Валерий Иванович Садовой²⁷, Наталья Петровна Санина²⁸, Алла Евгеньевна Скрипченко^{29,30}, Раиса Ивановна Стрюк³¹, Ирина Владиславовна Фаянс³², Лариса Анатольевна Хаишева³³, Нияз Рустемович Хасанов³⁴, Роман Анатольевич Хохлов³⁵, Елена Егоровна Царева³⁵, Анна Львовна Черкашина³⁶, Игорь Иосифович Шапошник³⁷, Инга Александровна Шелестова³⁸, Руслан Николаевич Шепель³⁹, Евгения Валерьевна Ших², Давыд Александрович Яхонтов^{40,41}

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

⁴ Башкирский государственный медицинский университет Россия, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

⁵ Городская поликлиника №5. Россия, 305040, Курск, улица Запольная, 43А

⁶ Городской Консультативно-диагностический центр № 1 Россия, 194354, Санкт-Петербург, Сикейроса ул., 10

⁷ Приволжский исследовательский медицинский университет Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

⁸ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

⁹ Лечебно-диагностическая клиника «КардиоВита». Россия, 214018, Смоленск, ул. Ново-Киевская, 9А

¹⁰ Смоленский государственный медицинский университет. Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

¹¹ Многопрофильный медицинский диагностический центр «МСЧ 157» Россия, 196066, Санкт-Петербург, ул. Варшавская, 100

¹² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

¹³ Тюменский Государственный Медицинский Университет. Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

¹⁴ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

¹⁵ «Новая больница». Россия, 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

- ¹⁶ Уральский государственный медицинский университет. Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹⁷ Краевая клиническая больница. Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а
- ¹⁸ Саратовская городская поликлиника №2. Россия, 410005, Саратов, ул. Железнодорожная, 61/69
- ¹⁹ Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет
Россия, 690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, 2
- ²⁰ Международный медицинский центр СОГАЗ
Россия, 191186, Санкт-Петербург, Чебоксарский переулок, 1/6
- ²¹ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9
- ²² Городская клиническая поликлиника № 3. Россия, 680000, Хабаровск, ул. Дикопольцева, 34
- ²³ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края
Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
- ²⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярский край, Красноярск, улица Партизана Железняка, 1
- ²⁵ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ²⁶ Научно-исследовательский институт кардиологии. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111А
- ²⁷ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко
Россия, 295017, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69
- ²⁸ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2
- ²⁹ Новокузнецкая городская клиническая больница №1
Россия, 654057, Кемеровская область, Новокузнецк, пр. Бардина, 28
- ³⁰ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал РМАНПО
Россия, 654005, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, 5
- ³¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
- ³² Краевой клинический кардиологический диспансер
Россия, 355026, Ставрополь, ул. Пригородная, 224а
- ³³ Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119
- ³⁴ Казанский государственный медицинский университет. Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ³⁵ Воронежская областная клиническая больница №1
Россия, 394066, Воронеж, Московский проспект, 151
- ³⁶ Иркутская областная клиническая больница. Россия, 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 29
- ³⁷ Южно-Уральский государственный медицинский университет
Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64
- ³⁸ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского
Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167
- ³⁹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10
- ⁴⁰ Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер
Россия, 630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6
- ⁴¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, в реальной клинической практике у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией, не достигших целевых уровней артериального давления (АД).

Материал и методы. Исследование представляло собой неинтервенционную проспективную многоцентровую сравнительную наблюдательную эпидемиологическую программу, которая была проведена в медицинских учреждениях Российской Федерации. В общую популяцию пациентов, в которой проводилась назначенная терапия, вошло 1933 человека (758 мужчин и 1175 женщин, средний возраст 57,0-59,3 лет). Период наблюдения составлял 12 нед. Динамика АД оценивалась с помощью офисного метода его измерения на 4-й и 12-й нед.

Результаты. При анализе динамики АД по данным рутинного измерения статистически значимые ($p < 0,001$ во всех случаях) различия по сравнению с исходными данными были зарегистрированы во всех изучаемых группах терапии уже на 4 нед лечения и стали еще более выраженными на 12 нед. В группе монотерапии телмисартаном АД снизилось со $155,7 \pm 10,7/92,2 \pm 7,6$ мм рт.ст. до $131,4 \pm 12,1/80,8 \pm 7,3$ мм рт.ст. к концу 4-й нед и до $125,3 \pm 7,6/78,2 \pm 6,1$ мм рт.ст. – к концу 12-й нед. Сходным образом в группе комбинированной терапии телмисартаном и гидрохлоротиазидом АД снизилось со $162,7 \pm 12,6/94,3 \pm 7,9$ мм рт.ст. до $133,2 \pm 12,5/81,6 \pm 8,4$ мм рт.ст. к концу 4-й нед и до $126,0 \pm 7,8/78,4 \pm 6,7$ мм рт.ст. – к концу 12-й нед. На фоне терапии телмисартаном/амлодипином также произошло снижение АД со $162,5 \pm 13,2/94,6 \pm 8,6$ мм рт.ст. до $132,8 \pm 14,5/81,3 \pm 7,5$ мм рт.ст. на 4-й нед и до $125,4 \pm 8,7/78,4 \pm 5,6$ мм рт.ст. к концу периода наблюдения (12 нед). Доля пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) после лечения телмисартаном в качестве монотерапии составила 91,7%, после лечения комбинацией телмисартан+гидрохлоротиазид – 89,6%, после лечения комбинацией телмисартан+амлодипин – 92,8%. На протяжении всей программы исследуемая терапия хорошо переносилась пациентами. В ходе исследования было зарегистрировано 47 нежелательных явлений (НЯ) у 36 пациентов: 31 НЯ при монотерапии телмисартаном, 5 НЯ при лечении телмисартаном в комбинации с гидрохлоротиазидом и 11 НЯ – при лечении телмисартаном в комбинации с амлодипином. Большинство зарегистрированных в ходе наблюдательной программы НЯ разрешились к концу исследования, в четырех случаях дата разрешения НЯ неизвестна, в двух случаях на момент завершения участия в исследовании НЯ продолжалось.

Заключение. На основании полученных в программе данных можно сделать вывод о высоком уровне антигипертензивной эффективности и сопоставимом благоприятном профиле безопасности и переносимости телмисартана, применяемого в качестве монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телмисартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, реальная клиническая практика, безопасность, офисное артериальное давление.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Агеев Ф.Т., Аникин Г.С., Ахметзянова Э.Х., Безуглова Е.И., Бекоева А.Б., Боровкова Н.Ю., Виноградова Н.Г., Горбунова Е.В., Горячева А.А., Жугрова Е.С., Кисляк О.А., Кляшев С.М., Кузьмин В.П., Липченко А.А., Матюшин Г.В., Михайлова Е.А., Невзорова В.А., Обрезан А.Г., Петричко Т.А., Петрова М.М., Рейдер Т.Н., Репин А.Н., Садовой В.И., Санина Н.П., Скрипченко А.В., Стрюк Р.И., Фаянс И.В., Хаишева Л.А., Хасанов Н.Р., Хохлов Р.А., Царева Е.Е., Черкашина А.Л., Шапошник И.И., Шелестова И.А., Шепель Р.Н., Ших Е.В., Яхонтов Д.А.. Эффекты телмисартана и его комбинаций на динамику офисного артериального давления: результаты проспективного наблюдательного исследования ТАЙНА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):175-190. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-07

The Effects of Telmisartan and Its Combinations on Office Blood Pressure: Results of Prospective Observational Study TAINA

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Fail T. Ageev³, Georgy S. Anikin², Elmira Kh. Akhmetzyanova⁴, Elena I. Bezuglova⁵, Anzhela B. Bekoeva⁶, Natalia Yu. Borovkova⁷, Nadezhda G. Vinogradova⁷, Elena V. Gorbunova⁸, Anna A. Goryacheva^{9,10}, Elena S. Zhugrova¹¹, Oksana A. Kislyak¹², Sergey M. Klyashev¹³, Vladimir P. Kuzmin¹⁴, Alexander A. Lipchenko^{15,16}, Gennady V. Matyushin¹⁷, Elena A. Mikhailova¹⁸, Vera A. Nevzorova¹⁹, Andrey G. Obrezan^{20,21}, Tatiana A. Petrichko^{22,23}, Marina M. Petrova²⁴, Tatiana N. Reider²⁵, Alexey N. Repin²⁶, Valery I. Sadovoy²⁷, Natalia P. Sanina²⁸, Alla E. Skripchenko^{29,30}, Raisa I. Stryuk³¹, Irina V. Faiyance³², Larisa A. Khaisheva³³, Niyaz R. Khasanov³⁴, Roman A. Khokhlov³⁵, Elena E. Tsareva³⁵, Anna L. Cherkashina³⁶, Igor I. Shaposhnik³⁷, Inga A. Shelestova³⁸, Ruslan N. Shepel³⁹, Evgenia V. Shikh², Davyd A. Yakhontov^{40,41}

¹ Russian Medical Academy of Continuous 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 National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

⁴ Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008 Russia

⁵ City Outpatient Clinic №5. Zapolnaya ul. 43A, Kursk, 305040 Russia

⁶ City Consultative and Diagnostic Center №1. Siqueirosa ul. 10, St. Petersburg, 194354 Russia

⁷ Privolzhsky Research Medical University. Minina and Pozharskogo ploschad 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

⁸ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnovy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

⁹ Medical and Diagnostic Clinic "CardioVita". Novo-Kievskaya ul. 9A, Smolensk, 214018 Russia

¹⁰ Smolensk State Medical University. Krupskoi ul. 28, Smolensk, 214019 Russia

¹¹ Multidisciplinary Medical Diagnostic Center "MSCh 157". Warsawsкая ul. 100, St. Petersburg, 196066 Russia

¹² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

¹³ Tyumen State Medical University. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

¹⁴ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

¹⁵ "New Hospital". Zavodskaya ul. 29, Ekaterinburg, 620109 Russia

¹⁶ Ural State Medical University. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620028 Russia

¹⁷ Regional Clinical Hospital. Partizana Zheleznyaka ul. 3a, Krasnoyarsk, 660022 Russia

¹⁸ Saratov City Outpatient Clinic №2. Zheleznodorozhnaya ul. 61/69, Saratov, 410005 Russia

¹⁹ Pacific State Medical University. Ostryakova prosp. 2, Vladivostok, Primorsky Territory, 690002 Russia

²⁰ International Medical Center SOGAZ. Cheboksarsky per. 1/6, St. Petersburg, 191186 Russia

²¹ St. Petersburg State University. Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

²² City Outpatient Clinic №3. Dikopoltseva ul. 34, Khabarovsk, 680000 Russia

²³ Institute for Advanced Training of Health Workers of the Khabarovsk Territory. Krasnodarskaya ul. 9, Khabarovsk, 680009 Russia

²⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

²⁵ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. Nemirovicha-Danchenko ul. 130, Novosibirsk, 630087 Russia

²⁶ Research Institute of Cardiology. Kievskaya ul. 111A, Tomsk, 634012 Russia

²⁷ O.N. Semashko Republican Clinical Hospital. Kievskaya ul. 69, Simferopol, Republic of Crimea, 295017 Russia

²⁸ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute. Schepkina ul. 61/2, Moscow, 129110 Russia

²⁹ Novokuznetsk City Clinical Hospital №1. Bardina pr. 28, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654057 Russia

³⁰ Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Studies – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Stroiteley prosp. 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005 Russia

³¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127423 Russia

³² Regional Clinical Cardiology Dispensary. Prigorodnaya ul. 224a, Stavropol, 355026 Russia

³³ Rostov State Medical University. Suvorova ul. 119, Rostov-on-Don, 344022 Russia

³⁴ Kazan State Medical University. Butlerova ul. 54, Kazan, 420012 Russia

³⁵ Voronezh Regional Clinical Hospital №1. Moskovsky prosp. 151, Voronezh, 394066 Russia

³⁶ Irkutsk Regional Clinical Hospital. Karla Marksa ul. 29, Irkutsk, 664003 Russia

³⁷ South-Ural State Medical University. Vorovskogo ul. 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

³⁸ Prof. S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital №1. 1 Maya ul. 167, Krasnodar, 350086 Russia

³⁹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

⁴⁰ Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary. Zalesskogo ul. 6, Novosibirsk, 630047 Russia

⁴¹ Novosibirsk State Medical University. Krasniy prosp. 52, Novosibirsk, 630091 Russia

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of telmisartan, used in monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide or amlodipine, in real clinical practice in patients with diagnosed arterial hypertension who have not reached the target levels of blood pressure (BP).

Material and methods. The study was a non-intervention, prospective, multicenter, comparative, observational, epidemiological program, which was carried out in Russian medical institutions. The total patient population in which the prescribed therapy was administered included 1933 people (758 men and 1175 women, mean age 57.0–59.3 years). Participants were followed-up for 12 weeks. The change in office BP was evaluated on the 4th and 12th week.

Results. Significant ($p < 0.001$ in all cases) change in office BP compared with the initial data were recorded in all study groups of therapy already at 4 weeks of treatment and became even more pronounced at 12 weeks. In the telmisartan monotherapy group, BP decreased from $155.7 \pm 10.7/92.2 \pm 7.6$ mm Hg to $131.4 \pm 12.1/80.8 \pm 7.3$ mm Hg at the end of the 4th week and to $125.3 \pm 7.6/78.2 \pm 6.1$ mm Hg – at the end of the 12th week. Similarly, after treatment with the combination of telmisartan and hydrochlorothiazide, BP decreased from $162.7 \pm 12.6/94.3 \pm 7.9$ mm Hg to $133.2 \pm 12.5/81.6 \pm 8.4$ mmHg at the end of the 4th week and to $126.0 \pm 7.8/78.4 \pm 6.7$ mm Hg – at the end of the 12th week. In telmisartan/amlodipine group, a decrease in BP also occurred, from $162.5 \pm 13.2/94.6 \pm 8.6$ mm Hg to $132.8 \pm 14.5/81.3 \pm 7.5$ mm Hg on the 4th week and to $125.4 \pm 8.7/78.4 \pm 5.6$ mm Hg at the end of follow up (12 weeks). The proportion of patients who reached the target BP ($< 140/90$ mm Hg) after treatment with telmisartan as monotherapy was 91.7%, after treatment with telmisartan+hydrochlorothiazide – 89.6%, after treatment with telmisartan+amlodipine – 92.8%. Throughout the program, prescribed therapy was well tolerated by patients. During the study, 47 adverse events (AEs) were recorded in 36 patients: 31 AEs with telmisartan monotherapy, 5 AEs with telmisartan/hydrochlorothiazide combination, and 11 AEs with telmisartan/amlodipine combination. Most of the AEs registered during the trial resolved by the end of the study, in four cases the date of AEs resolve is unknown, in two cases, at the time of completion of the study, AEs continued.

Conclusion. In the TAINA study a high antihypertensive efficacy and a comparable favorable safety and tolerability profile of telmisartan, used as monotherapy and in combination with hydrochlorothiazide or amlodipine was determined.

Keywords: arterial hypertension, telmisartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, real clinical practice, safety, office blood pressure.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ageev F.T., Anikin G.S., Akhmetzyanova E.K., Bezuglova E.I., Bekoeva A.B., Borovkova N.Y., Vinogradova N.G., Gorbunova E.V., Goryacheva A.A., Zhugrova E.S., Kislyak O.A., Klyashev S.M., Kuzmin V.P., Lipchenko A.A., Matyushin G.V., Mikhailova E.A., Nevzorova V.A., Obrezan A.G., Petrichko T.A., Petrova M.M., Reider T.N., Repin A.N., Sadovoy V.I., Sanina N.P., Skripchenko A.V., Stryuk R.I., Faiyance I. B, Khaisheva L.A., Khasanov N.R., Khokhlov R.A., Tsareva E.E., Cherkashina A.L., Shaposhnik I.I., Shelestova I. A., Shepel R.N., Shikh E.V., Yakhontov D.A. The Effects of Telmisartan and Its Combinations on Office Blood Pressure: Results of Prospective Observational Study TAINA. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):175-190. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-07

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

Received/Поступила: 18.03.2019

Accepted/Принята в печать: 09.04.2020

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире и важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), прежде всего, инфаркта миокарда и инсульта [1,2]. По данным Всемирной организации здравоохранения [3] на сегодняшний день в мире АГ страдают около 1,13 млрд человек, то есть, приблизительно каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина, из них контролируют артериальное давление (АД) лишь менее 20%. Прогнозы экспертов также не утешительны – распространенность АГ в ближайшее будет иметь тенденцию к увеличению, и к 2025 г. численность лиц с этим заболеванием в общемировом масштабе может возрасти до 1,5 млрд человек [1,3]. В Российской Федерации встречаемость АГ также остается высокой, составляя до 47% среди мужчин и около 40% – среди женщин в возрасте до 65 лет [2]. Усугубляет ситуацию и отсутствие должного контроля АД среди наших соотечественников. Так, согласно данным С.А. Шальной и соавт. [4] около 18% больных АГ не принимают антигипертензивные препараты в принципе, а еще 16%

лечатся неэффективно и не достигают целевых цифр АД. Здесь необходимо отметить, что отсутствие контроля АД служит крайне важным прогностически неблагоприятным фактором. В частности, с величиной систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. ассоциировано приблизительно 70% общего бремени смертности и инвалидизации, в том числе, из-за ишемической болезни сердца, на которую в такой ситуации приходится 4,9 млн случаев, геморрагического и ишемического инсульта (2,0 и 1,5 млн случаев, соответственно) [1]. Согласно результатам исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) [5] отсутствие должного контроля АД ведет к увеличению общей смертности в 1,77 раза, смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями – приблизительно в 2,2 раза, а летальных исходов вследствие церебро-васкулярных более – более чем в 3 раза.

В 2018 г. произошел пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [1], а в 2020 г. Научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации были одобрены и вышли в свет обновленные клинические рекомендации «Артери-

альная гипертензия у взрослых» [2]. Важнейшим результатом обоих документов явился пошаговый алгоритм антигипертензивной терапии (АГТ), в котором, во-первых, указано, что большинству пациентов с АГ, т.е. всем больным с АГ 2-3 степени вне зависимости от риска и всем больным при наличии высокого/очень высокого риска ССО на старте показано назначение комбинированной АГТ именно в виде фиксированных комбинаций (ФК; «стратегия одной таблетки»), а во-вторых, прописано сочетание конкретных классов антигипертензивных препаратов (АГП), которое должно применяться на каждом этапе. В качестве стартовой терапии абсолютному большинству пациентов с АГ эксперты постулируют необходимость применения ФК блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), т.е. блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в сочетании с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком или антагонистом кальция (АК). В рекомендациях также оставлена «ниша» для антигипертензивной монотерапии – такой подход допустимо использовать у пациентов низкого риска с АГ 1 степени с САД < 150 мм рт.ст., пациентов старческого возраста (в возрасте ≥ 80 лет) и/или при наличии синдрома старческой астении («хрупкие» больные).

Среди БРА одним из эталонных представителей по праву можно назвать телмисартан – препарат с уникальными фармакологическими свойствами, способный, помимо выраженной антигипертензивной активности, эффективно снижать сердечно-сосудистый риск, что доказано в одном из самых крупномасштабных исследований по изучению АГП – исследовании The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) [6, 7], а также обеспечивать высокий уровень органопroteкции, благоприятно влияя на углеводный и липидный обмен [8-11]. На сегодняшний день созданы новые ФК телмисартана с амлодипином и гидрохлоротиазидом, полностью соответствующие требованиям и принципам, изложенным в современных рекомендациях по АГ [1, 2]. Несмотря на то, что отдельные АГП, входящие в состав данных ФК, хорошо изучены во множестве рандомизированных контролируемых исследованиях и имеют длительный опыт применения у пациентов с АГ и ожидается, что их комбинации в форме одной таблетки также будут демонстрировать высокую эффективность – тем не менее, требуются исследования, особенно реальной клинической практики, подтверждающие эту гипотезу. Такие работы в настоящее время имеются в единичных количествах [12-17].

В Российской Федерации при поддержке компании Dr.Reddy's было проведено наблюдательное исследование ТАЙНА (Телмисартан для Инициации и продолжения антигипертензивной терапии: кросс-сек-

торальное фармакоэпидемиологическое и проспективное наблюдательное исследование в России) – неинтервенционная проспективная многоцентровая сравнительная наблюдательная эпидемиологическая программа, целью которой была оценка эффективности и безопасности препарата телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в рутинной клинической практике у пациентов с диагностированной АГ, не достигших целевых уровней АД.

Материал и методы

Этические аспекты

Разрешение на проведение данной наблюдательной программы было выдано Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола заседания № 20 от 15.12.2017 г.).

Исследование проводилось согласно протоколу, в соответствии с Конституцией Российской Федерации; положениями Хельсинкской декларации в последней редакции, общими этическими принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Trials, GCP) и принципами надлежащей эпидемиологической практики (Good Epidemiology Practice, GEP) и другими применимыми требованиями законодательства Российской Федерации.

Участие пациентов в наблюдательной программе было добровольным. Пациент имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. До включения пациента в программу исследователь или со-исследователь объяснял ему характер программы, отвечал на все вопросы и получал письменное информированное согласие от каждого пациента на участие и предоставление обезличенных персональных данных для последующей обработки результатов проекта и их целевого использования.

Дизайн исследования

Исследование представляло собой неинтервенционную проспективную многоцентровую сравнительную наблюдательную эпидемиологическую программу, которая была проведена в медицинских учреждениях Российской Федерации. В программе приняли участие врачи-кардиологи и/или терапевты, работающие в амбулаторных лечебных учреждениях. Изучаемая в рамках наблюдательной программы терапия включала телмисартан (монотерапия); телмисартан+гидрохлоротиазид; телмисартан+амлодипин.

Исследуемые лекарственные средства (телмисартан, гидрохлоротиазид, амлодипин) назначали в стандартном режиме и в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению. Для каждого участника исследования дозы исследуемых препаратов

и их режимы дозирования были выбраны в соответствии с требованиями зарегистрированной инструкции по медицинскому применению на каждый из назначаемых препаратов. Решение о назначении пациенту телмисартана (в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно) производилось врачом-исследователем до включения пациента в наблюдательную программу.

В рамках настоящей наблюдательной программы оценивались данные по эффективности и переносимости телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином в течение первых 12 нед с момента назначения врачом. Продолжительность участия каждого пациента в настоящей наблюдательной программе составила не более 12 нед.

Врач приступал к сбору данных пациента после получения от него информированного согласия и подписания соответствующей формы информированного согласия на участие в исследовании и при условии соблюдения всех критериев включения и исключения/исключения.

В рамках исследования ТАЙНА было запланировано 4 визита. Визит 1 – скрининг. Визит 2 – через 4 нед от момента включения пациента на фоне изучаемой АГТ. Визит 3А – телефонный звонок пациенту через 8 нед от момента включения пациента в исследование, проводился в случае достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения АД и данным самоизмерения АД пациентом на визите 2. Визит 3Б – амбулаторный прием пациента врачом через 8 нед от момента

включения пациента в исследование. Визит 3Б проводился в случае не достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения АД и данным самоизмерения АД пациентом на визите 2. Визит 4 – 12 нед от момента включения пациента (рис. 1). Далее наблюдение за состоянием здоровья пациента продолжалось в рамках рутинной клинической практики, назначение терапии производилось согласно показаниям.

Перечень процедур в рамках визитов, полностью соответствовал перечню процедур, проводимых в данной популяции пациентов в рутинной клинической практике. К пациентам не применялись никакие дополнительные диагностические или контрольные процедуры, кроме применяемых в обычной клинической практике; для анализа полученных данных использовались эпидемиологические методы.

Пациенты

В наблюдательную программу было включено 1999 пациентов в возрасте от 18 до 90 лет с диагностированной АГ (код по международной классификации болезней [МКБ-10]: I10, Эссенциальная [первичная] гипертензия), не достигших целевых показателей АД или не получавших АГТ, которым был назначен телмисартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином. На этапе скрининга выбыли двое пациентов, 108 человек выбыли из исследования досрочно. Таким образом, полностью завершили наблюдательную программу 1889 пациентов.

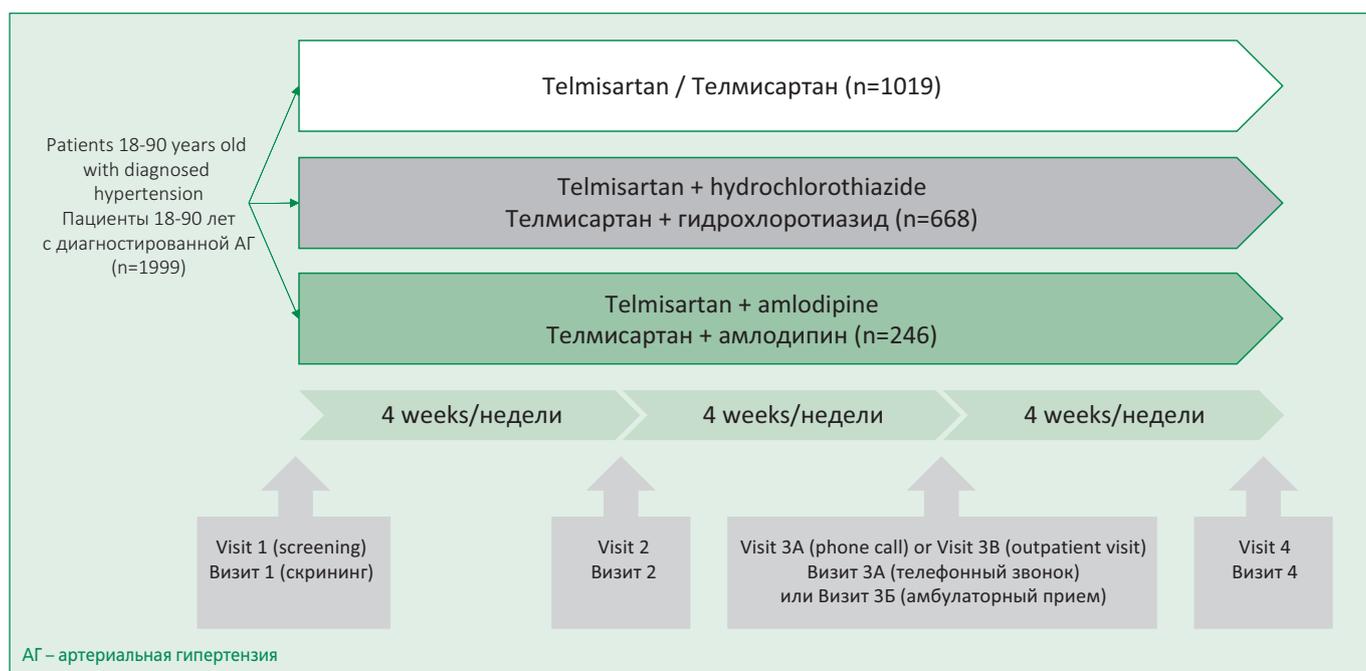


Figure 1. TAINA Study Design

Рисунок 1. Дизайн исследования ТАЙНА

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет, подписавшие форму информированного согласия и имеющие диагноз артериальной гипертензии (код по МКБ-10: I10, эссенциальная [первичная] гипертензия); уровень офисного АД на момент включения > 140 мм рт.ст. для систолического и/или > 90 мм рт.ст. для диастолического; недостижение целевых показателей АД на предшествующей антигипертензивной терапии, либо отсутствие антигипертензивной терапии; предшествующее включению в программу решение врача назначить терапию препаратом телмисартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином в амбулаторных условиях, согласно инструкции по медицинскому применению.

Критерии невключения в исследование: прием телмисартана и исследуемых препаратов в течение последних 90 дней до включения пациента в исследование; диагностированная злокачественная гипертензия (почечное кровотечение, экссудаты или папиллярный отек); вторичная АГ; нежелание пациента самостоятельно регистрировать параметры АД в домашних условиях; любое клинически значимое отклонение, способное, по мнению врача-исследователя, негативно повлиять на безопасность участия данного пациента в настоящей наблюдательной программе или на оценку исследуемых параметров эффективности и безопасности, предусмотренных в рамках настоящей наблюдательной программы; беременность, период лактации; любое состояние, препятствующее, по мнению врача-исследователя, включению в настоящую наблюдательную программу (алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость, недееспособность и т.д.); участие в другой наблюдательной программе или клиническом исследовании в последние 30 дней до включения пациента в настоящую наблюдательную программу; появление сведений о гиперчувствительности, значимых нежелательных реакциях или противопоказаний к применению телмисартана; нежелание пациента следовать указаниям врача.

Критерии исключения из исследования: участники могли отказаться от участия в исследовании в любой момент по собственному запросу, либо они могли быть в любой момент досрочно исключены из исследования по решению исследователя или спонсора по причинам, связанным с безопасностью, поведением или административным причинам. В случае неявки участника в центр в назначенное время следовало приложить все усилия для установления связи с ним, при любых обстоятельствах следовало приложить все усилия для регистрации исхода у пациента. Исследователь запрашивал причину досрочного прекращения участия пациента в исследовании и соответствующим образом документировал ее. Также участника следовало

попросить совершить заключительный визит в центр. Если участник досрочно прекратил участие в исследовании и отозвал согласие на разглашение будущей информации, дальнейшие оценки не производили, сбор дополнительных данных не осуществляли. Спонсор хранил и продолжал использовать все данные, собранные до отзыва согласия.

Критерии оценки эффективности терапии по рутинно измеряемому АД включали в себя динамику АД и % достижения целевого АД по рутинному измерению на 4 и 12 нед лечения.

Критерии оценки безопасности терапии. Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась на основании данных дневника пациента, а также результатов клинико-лабораторных методов обследования в клиническом центре. Оценка нежелательных реакций при приеме телмисартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином проводилась ежедневно в период приема терапии и регистрировалась пациентом в дневнике пациента (в виде субъективных жалоб), а также врачом-исследователем на визитах 2, 3А, 3Б, 4 (на 4, 8 и 12 нед лечения, соответственно) на основании данных физикального осмотра, клинико-лабораторных методов обследования.

Итоговое количество пациентов, включенных в общую популяцию, в которой проводилась назначенная терапия, составило 1933 человека (758 мужчин и 1175 женщин, средний возраст 57,0-59,3 лет). В ходе программы телмисартан в соответствии с назначением принимали (не менее одной дозы) в качестве монотерапии 1019 пациентов, телмисартан в комбинации с гидрохлоротиазидом – 668 пациентов, телмисартан в комбинации с амлодипином – 246 пациентов (табл. 1 и 2).

В качестве сопутствующей терапии в группах монотерапии телмисартаном, комбинированной терапии телмисартаном/гидрохлоротиазидом и телмисартаном/амлодипином чаще всего выступали ацетилсалициловая кислота (соответственно, 11,4%, 11,7%, 9,8%), бисопролол (соответственно, 11,5%, 13%, 11,4%), аторвастатин (соответственно, 11,8%, 12,4%, 8,5%) или розувастатин (соответственно, 5,5%, 7,5%, 7,7%).

Исходные показатели САД и ДАД были статистически значимо ниже у пациентов, получавших монотерапию телмисартаном по сравнению с пациентами, получавшими исследуемую комбинированную терапию телмисартаном и гидрохлоротиазидом или амлодипином ($p \leq 0,05$).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R. В ходе анализа предусматривалась возможность расширения используемых

Table 1. Initial clinical and demographic parameters of patients included in the TAINA observation program (n=1933)
Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели пациентов, включенных в наблюдательную программу ТАЙНА (n=1933)

Показатель	телмисартан (монотерапия) (n=1019)	телмисартан+гидрохлоротиазид (n=668)	телмисартан+амлодипин (n=246)
Мужчины, n (%)	426 (41,8)	224 (33,5)	108 (43,9)
Средний возраст, лет	57,0±12,0	59,1±11,6	59,3±12,5
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±4,8	30,4±5,3	28,9±5,8
Курильщики, n (%)	177 (17,4)	128 (19,2)	40 (16,3)
Употребляющие алкоголь, n (%)	79 (7,8)	62 (9,3)	18 (7,3)

Количественные показатели представлены в виде M±SD

Table 2. Initial values of blood pressure parameters of patients included in the observation program (n=1933)
Таблица 2. Исходные значения показателей АД пациентов, включенных в наблюдательную программу (n=1933)

Параметр	телмисартан (монотерапия) (n=1019)	телмисартан+гидрохлоротиазид (n=668)	телмисартан+амлодипин (n=246)
САД, мм рт.ст. (левая рука)	155,5±10,5	161,9±12,8***	161,4±13,8***
САД, мм рт.ст. (правая рука)	155,7±10,7	162,1±12,6***	161,5±12,8***
ДАД, мм рт.ст. (левая рука)	91,5±7,6	93,7±7,8***	93,8±9,0***
ДАД, мм рт.ст. (правая рука)	91,4±7,4	93,7±7,6***	93,6±8,6***

Данные представлены в виде M±SD
***p<0,001 по сравнению с группой телмисартан (монотерапия)
САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

методов в случае необходимости для проведения качественной обработки данных.

По всем анализируемым параметрам был выполнен статистический анализ в зависимости от типа переменной. Описательная статистика количественных данных представлена с помощью следующих характеристик: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили, минимум, максимум и коэффициент вариации. Качественные/категориальные данные описаны с помощью частот (долей и/или процентов).

Категориальные (качественные) данные были описаны с помощью частот, процентов или долей. Сравнение частот показателей между группами пациентов с различной терапией (телмисартан [монотерапия], телмисартан+гидрохлоротиазид и телмисартан+амлодипин) проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона в том случае, если в каждой ячейке частота была ≥ 5 , иначе – с помощью точного критерия Фишера.

Интервальные (количественные) данные были описаны с помощью среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, минимума, максимума и коэффициента вариации. Сравнение значений показателей между группами пациентов с различной терапией (телмисартан [монотерапия], телмисартан+гидрохлоротиазид и телмисартан+амлодипин) проводи-

лось с помощью H-критерия Краскела-Уоллисса (тест для нескольких независимых выборок, распределенных по отличному от нормального закону распределения) или с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых выборок, если данные в каждой группе соответствовали нормальному закону распределения. В случае обнаружения статистически значимых различий дополнительно было проведено попарное сравнение данных показателя между группами с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок, распределенных по отличному от нормального закону распределения, или с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок, если данные в каждой группе соответствовали нормальному закону распределения. Множественные сравнения проводились с использованием поправки Беньямини-Йекутили.

Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Результаты

Динамика АД по данным рутинного измерения на 4 и 12 нед лечения

При анализе динамики показателя САД по данным рутинного измерения статистически значимые

Table 3. Change in systolic and diastolic blood pressure according to a routine measurement at weeks 4 and 12
Таблица 3. Динамика САД и ДАД согласно рутинному измерению на 4 и 12 нед лечения

Параметр	Визит 1 Скрининг	Визит 2 Неделя 4	Визит 4 Неделя 12
телмисартан (монотерапия)			
Количество пациентов	1019	1012	989
САД, мм рт.ст.	156,4±10,6	131,4±12,1***	125,3±7,6***
ДАД, мм рт.ст.	92,2±7,6	80,8±7,3***	78,2±6,1***
телмисартан+гидрохлоротиазид			
Количество пациентов	668	666	652
САД, мм рт.ст.	162,7±12,6	133,2±12,5***	126,0±7,8***
ДАД, мм рт.ст.	94,3±7,9	81,6±8,4***	78,4±6,7***
телмисартан+амлодипин			
Количество пациентов	246	244	235
САД, мм рт.ст.	162,5±13,2	132,8±14,5***	125,4±8,7***
ДАД, мм рт.ст.	94,6±8,6	81,3±7,5***	78,4±5,6***

Данные представлены в виде M±SD
***p<0,001 по сравнению с исходным уровнем внутри группы
САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

($p < 0,001$) различия были зарегистрированы на протяжении всего исследования во всех изучаемых группах терапии (табл. 3).

Значения САД на визите 1 (скрининг) были статистически значимо ($p < 0,001$) ниже у пациентов группы телмисартан (монотерапия) по сравнению со значениями САД пациентов группы телмисартан+гидрохлоротиазид и по сравнению со значениями САД пациентов группы телмисартан+амлодипин. На визите 2 (4 нед) значения САД у пациентов группы телмисартан (монотерапия) были статистически значимо ($p = 0,017$) ниже, чем значения САД у пациентов группы телмисартан+гидрохлоротиазид.

Значения ДАД по данным рутинного измерения статистически значимо различались у пациентов различных групп на разных визитах. При сравнении значений ДАД на визите 1 (скрининг) было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) различие между пациентами групп телмисартан (монотерапия) и телмисартан+гидрохлоротиазид, телмисартан (монотерапия) и телмисартан+амлодипин. На визите 2 (4 нед) значения ДАД были статистически значимо ($p = 0,011$) ниже у пациентов группы телмисартан (монотерапия) по сравнению с аналогичными значениями пациентов группы телмисартан+гидрохлоротиазид. Обобщенные результаты измерений представлены в табл. 3.

Таким образом, во всех исследуемых группах терапии наблюдалось значительное снижение показателей через 4 нед терапии (визит 2) и через 12 нед терапии (визит 4) относительно исходного уровня (визит 1).

Достижение целевого АД на 4 и 12 нед лечения по данным рутинного измерения

Результаты оценки достижения целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) пациентами по данным рутинного измерения на 4 и 12 нед представлены на рис. 2.

Как видно из полученных данных, на 4 нед доля пациентов, достигших целевого уровня АД, на фоне монотерапии телмисартаном была статистически значимо больше чем у пациентов двух других групп. На 12 нед терапии статистически значимые различия между группами терапии не были выявлены (рис. 2).

На визите скрининга у пациентов, которым была назначена монотерапия телмисартаном, чаще всего фиксировались дозы 40 мг (в 53,3% случаев), 80 мг (в 38,7% случаев) и 20 мг (в 6,3% случаев). При назначении комбинированной терапии телмисартаном и гидрохлоротиазидом использовали чаще всего дозы телмисартана 80 мг (у 61,2% пациентов) и 40 мг (у 37,7% пациентов). При назначении комбинированной терапии телмисартаном и амлодипином в 64,2% случаев использовалась доза телмисартана 80 мг, в 33,3% случаев – доза 40 мг.

Оценка безопасности и переносимости терапии

На протяжении всей программы исследуемая терапия пациентами переносилась хорошо. В ходе исследования было зарегистрировано 47 нежелательных явлений (НЯ) у 36 пациентов: 31 НЯ при монотерапии телмисартаном, 5 НЯ при лечении телмисартаном в комбинации с гидрохлоротиазидом и 11 НЯ при лечении телмисартаном в комбинации с амлодипином.

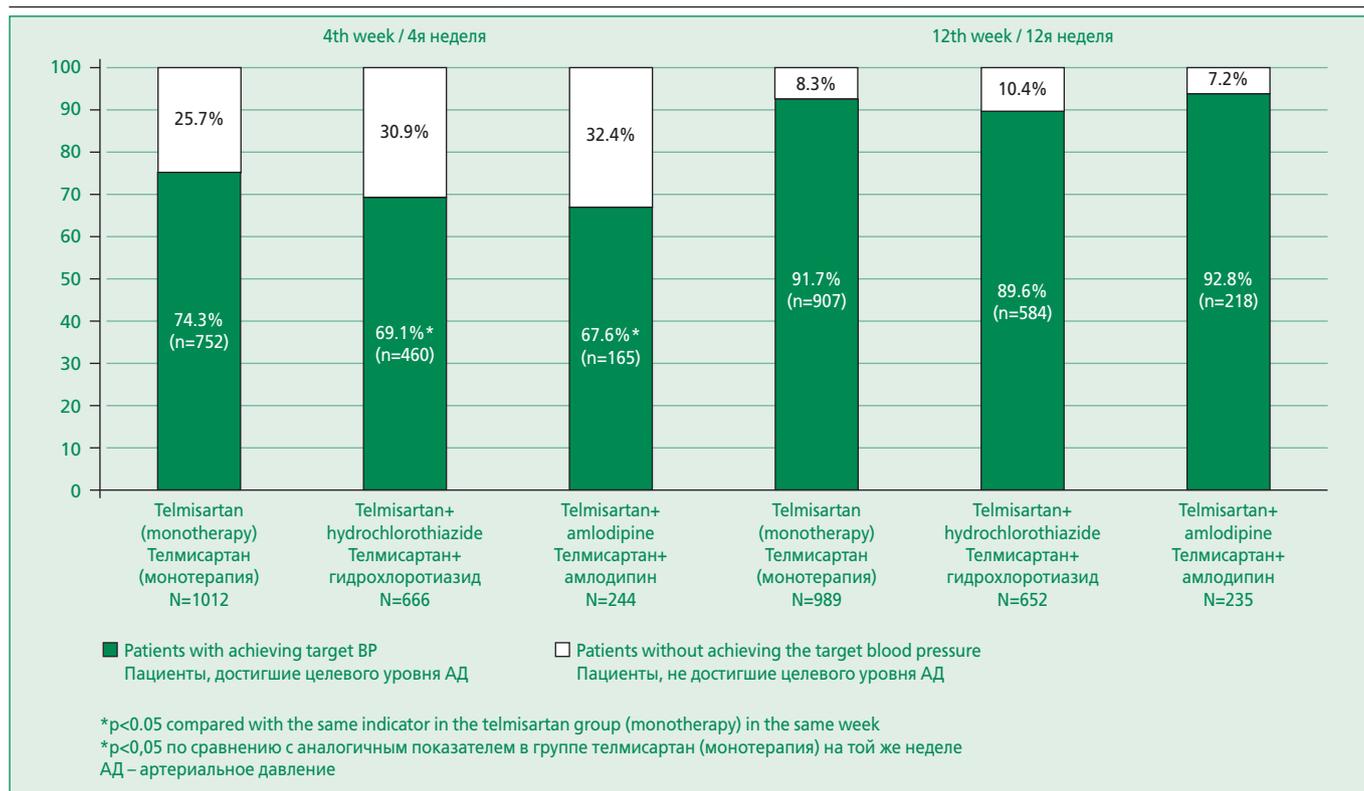


Figure 2. Frequency of achieving the target blood pressure level according to routine measurements at the 4th and 12th week of treatment (according to the criterion for reaching the target blood pressure level<140/90 mm Hg)

Рисунок 2. Частота достижение целевого уровня АД по данным рутинного измерения на 4 и 12 нед лечения (согласно критерию достижения целевого уровня АД<140/90 мм рт. ст.)

Был зарегистрирован один случай развития НЯ, отвечающий критериям серьезности – смерть после монотерапии телмисартаном, но связь с приемом препарата расценена как маловероятная.

Большинство зарегистрированных в ходе наблюдательной программы НЯ разрешились к концу исследования, в четырех случаях дата разрешения НЯ неизвестна, в двух случаях на момент завершения участия в исследовании НЯ продолжалось.

Количество пациентов с НЯ ($p=0,031$) и количество пациентов с несерьезными НЯ ($p=0,039$) статистически значимо различалось между группами терапии. НЯ в группе монотерапии телмисартаном были выявлены у 2,45% пациентов (25 человек из 1019), в группе терапии телмисартаном и гидрохлоротиазидом – у 0,75% пациентов (5 человек из 668), в группе терапии телмисартаном и амлодипином – у 2,44% пациентов (6 человек из 246).

При сравнении частоты регистрации отдельных НЯ не было выявлено достоверных различий ($p \geq 0,05$) по частоте встречаемости НЯ у пациентов после приема каждого исследуемого типа терапии.

Связь с применением исследуемой терапии была установлена в 28 случаях: в 12 случаях связь была расценена как вероятная, в 15 – как возможная, в 1 – как определенная. В остальных случаях связи НЯ с

приемом исследуемых препаратов нет (маловероятная). Количество пациентов, у которых НЯ были связаны с применением исследуемой терапии, статистически значимо не различалось между группами терапии ($p=0,093$).

В группе монотерапии телмисартаном и в группе комбинированной терапии телмисартаном и гидрохлоротиазидом на момент окончания исследования относительно исходного уровня установлено статистически значимое снижение частоты встречаемости клинически значимых отклонений по результатам оценки состояния желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, костно-мышечной, нервной, репродуктивной и мочевыделительной систем ($p<0,05$). В группе комбинированной терапии телмисартаном и амлодипином статистически значимое снижение частоты встречаемости клинически значимых отклонений установлено при сравнении данных на конец исследования относительно исходного уровня по результатам оценки сердечно-сосудистой и эндокринной систем ($p<0,05$).

Обсуждение

В настоящее время АГ рассматривается как одно из главных инициальных звеньев сердечно-сосудистого континуума, в основе патогенеза которого важная роль

принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, и, прежде всего, активации РААС [18]. На сегодняшний день идентифицированы и наиболее полно изучены два вида рецепторов ангиотензина II в организме человека – первого и второго типа. Многочисленными исследованиями доказано, что активация рецепторов ангиотензина II первого типа играет важную роль в процессах гипертрофии левого желудочка и фиброзе сердечной мышцы, в постинфарктном ремоделировании миокарда, в формировании поражения почечного аппарата при АГ и возникновении нефросклероза, гипертрофии меди артерий и повышении их жесткости, в развитии эндотелиальной дисфункции и, наконец, потенцирует атеротромботические события [19,20].

БРА в последнее десятилетие являются одним из основных классов АГП. Отличительная особенность БРА от другого класса блокаторов РААС – иАПФ – исключительно хороший профиль переносимости, сопоставимый с плацебо, позволяющий увеличить приверженность пациентов к лечению и тем самым повысить его эффективность и улучшить прогноз [1,2]. Кроме того, механизм действия иАПФ состоит в подавлении активности ангиотензинпревращающего фермента, который реализует превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Вместе с тем в организме ангиотензин II синтезируется и через другие пути, в частности, в тканях он образуется под действием химаз [21]. Такие пути иАПФ не способны контролировать, в результате чего угнетение РААС этой группой АГП может оказаться недостаточно эффективным. В отличие от иАПФ БРА в качестве своей мишени имеют рецепторы ангиотензина II первого типа (AT1), и, блокируя их, тем самым наиболее полным образом исключают прямое негативное влияние ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему.

В результате настоящего исследования было продемонстрировано, что в каждой из трех изучаемых схем АГП уже на 4 нед лечения произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД относительно исходного уровня, которое стало еще более выраженным на 12 нед терапии ($p < 0,001$). На 4 нед доля пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.), в группе монотерапии телмисартаном составила 74,3%, в группе телмисартан+гидрохлоротиазид – 69,1%, в группе телмисартан+амлодипин – 67,6%. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) на 12 нед лечения в группе телмисартана увеличилась до 91,7%, в группе телмисартан+гидрохлоротиазид возросла до 89,6%, в группе телмисартан+амлодипин – до 92,8%.

На протяжении всей программы исследуемая терапия пациентами переносилась хорошо. Большинство зарегистрированных в ходе наблюдательной програм-

мы НЯ разрешились к концу исследования. При сравнении частоты регистрации отдельных НЯ не было выявлено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) по частоте встречаемости нежелательных явлений у пациентов после приема каждого исследуемого типа терапии.

Такие результаты соотносятся с данными ряда клинических исследований.

В частности, в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании EVERESTE (EValuation de l'Efficacité RESiduelle du TELmisartan) [22] на протяжении 12 нед анализировали антигипертензивную эффективность по данным динамики офисного АД и АД при самоизмерении в группах телмисартана ($n=217$) и периндоприла ($n=218$). Стартовая дозировка телмисартана равнялась 40 мг, периндоприла – 4 мг с возможностью удвоения доз каждого АГП через 6 нед при недостижении целевого ДАД < 90 мм рт.ст. В группе периндоприла удвоение дозы потребовалось статистически значимо ($p=0,005$) большему числу пациентов по сравнению с больными, принимавшими телмисартан (соответственно, 55% и 41% лиц в каждой группе). В конце периода наблюдения было выявлено, что в сравнении с группой периндоприла, в группе телмисартана произошло статистически значимо более выраженное снижение ДАД как при офисном измерении в кабинете врача ($-6,3$ мм рт.ст и $-8,8$ мм рт.ст., соответственно, $p=0,002$), так и при самостоятельном измерении пациентами ($-5,1$ мм рт.ст и $-6,6$ мм рт.ст., соответственно, $p=0,03$). Сходным образом у пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с группой периндоприла имело место статистически значимо более выраженное снижение САД при клиническом измерении врачом и при самоизмерении больными ($p=0,016$ и $p=0,004$ между группами, соответственно). Также в группе телмисартана по сравнению с группой периндоприла статистически значимо большее количество пациентов достигли целевых значений САД < 140 мм рт.ст. (46% и 32%, соответственно, $p < 0,005$) и ДАД (58% и 46%, соответственно, $p < 0,01$). Имеются данные о преимуществах телмисартана и над лизиноприлом в снижении офисного АД [23].

Также проводились сравнительные исследования [24,25] по оценке влияния на офисное АД телмисартана и других представителей класса БРА. В частности, T. Nishimura с соавт. [24] продемонстрировали, что телмисартан статистически значимо ($p < 0,05$) лучше снижает офисное САД и ДАД в отличие от валсартана, лозартана и кандесартана, а также обладает наибольшей продолжительностью действия.

Ряд работ [26,27] посвящен сравнению антигипертензивных свойств телмисартана и β -блокаторов. Так, L. Alcocer и соавт. [26] обнаружили, что телмисартан

80 мг статистически значимо ($p=0,03$) лучше снижает офисное САД, чем ателолол 50 мг (Δ САД -21,7 мм рт.ст. и -11,8 мм рт.ст., соответственно). А.Ф. Freytag и соавт. [27] в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании на протяжении 26 нед изучали эффективность и переносимость телмисартана ($n=325$) и ателолола ($n=164$). Титрация дозы препаратов зависела от достижения целевого ДАД ≤ 90 мм рт.ст. либо его снижения на 10 и более мм рт.ст. В результате было обнаружено, что телмисартан способствует статистически значимо ($p=0,005$) более выраженно снижению офисного САД в сравнении с ателололом (Δ САД -20,9 мм рт.ст. и -16,7 мм рт.ст., соответственно). Также в группе телмисартана, в отличие от группы ателолола, у большего числа больных отмечено снижение офисного САД на 10 мм рт.ст. и более (80% и 68% пациентов, соответственно, $p=0,003$).

Рассмотренные выше данные, доказывающие преимущества телмисартана в снижении офисного АД в сравнении с другими АГП, можно объяснить уникальными фармакокинетическими свойствами данного препарата: телмисартан имеет очень высокую аффинность к АТ1. В исследовании Н. Kakuta и соавт. [28] *in vitro* выявлено наибольшее сродство телмисартана к рецепторам к АТ1 среди прочих БРА – аффинность к АТ1 увеличивалась в порядке лозартан \leq валсартан \leq кандесартан \leq олмесартан \leq телмисартан. Кроме того, в исследованиях *in vivo* [29] показан эффективный и длительный антагонизм телмисартана в отношении к ангиотензину II – последний даже в высоких концентрациях не смог реактивировать заблокированные телмисартаном АТ1, что еще раз подчеркивает прочность связи телмисартана с ними.

Добавление гидрохлортиазида к монотерапии телмисартаном позволяет повысить эффективность последней и обеспечить должный контроль АД у пациентов, у которых ранее не удалось достичь целевых цифр АД. Здесь заслуживает внимания объединенный анализ 7 рандомизированных клинических исследований, выполненный в 2013 г. S.E. Kjeldsen и соавт. [12]. Его целью явилось изучение антигипертензивной эффективности (анализировалось офисное АД) и переносимости различных доз ФК телмисартан/гидрохлортиазид в сравнении с монотерапией телмисартаном в двух подгруппах пациентов – в возрасте 65 лет и старше и среди больных моложе 65 лет. В работу вошли в общей сложности 3654 пациента, группу пожилых лиц (≥ 65 лет) составили 688 лиц (18,8%), в возрастную группу до 65 лет было включено 2966 больных (81,2%). Пациенты имели АГ 1-3 степени, период наблюдения в среднем равнялся 8 нед. Среднее исходное САД/ДАД в группе ≥ 65 лет находилось на уровне 165,8/100,7 мм рт.ст., в группе до 65 лет –

157,8/101,8 мм рт.ст. телмисартан назначался в дозах 40-80 мг, гидрохлортиазид – 12,5-25 мг. Как показали результаты анализа, комбинированная терапия телмисартаном в сочетании с гидрохлортиазидом обеспечивала более выраженное снижение САД по сравнению с монотерапией телмисартаном, причем, наиболее выраженное его уменьшение отмечалось на фоне применения комбинации доз телмисартан 80 мг/гидрохлортиазид 25 мг среди пациентов с исходно самым высоким уровнем САД. Так, среди больных в возрасте ≥ 65 лет в четырех подгруппах с исходным САД < 150 мм рт.ст., от 150 до 160 мм рт.ст., от 160 до 170 мм рт.ст., а также ≥ 170 мм рт.ст. снижение САД составило, соответственно, -15,7, -21,6, -30,0, и -35,5 мм рт.ст. Аналогичные параметры среди больных до 65 лет равнялись, соответственно, -18,7, -24,7, -30,8 и -40,7 мм рт.ст. Комбинированная схема приводила к большей частоте достижения целевого САД в сравнении с монотерапией телмисартаном. Что касается динамики ДАД, то сходным образом комбинация телмисартан 80 мг/гидрохлортиазид 25 мг способствовала наиболее существенному уменьшению уровня ДАД в обеих группах в сравнении с прочими исследуемыми режимами АГТ. Так, среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет, в подгруппах с исходным ДАД < 100 мм рт.ст., от 100 до 105 мм рт.ст. и ≥ 105 мм рт.ст., его снижение, соответственно, составило -17,7, -18,6, и -21,8 мм рт.ст. Те же показатели в группе пациентов до 65 лет равнялись, соответственно, -16,4, -17,2 и -20,2 мм рт.ст. В подгруппе больных в возрасте 65 лет и старше снижение АД на фоне применения комбинации телмисартан 80 мг/гидрохлортиазид 25 мг составляло -30,1/-19,0 мм рт.ст., на фоне монотерапии телмисартаном в дозе 80 мг АД снижалось на -21,7/-13,0 мм рт.ст. Важно подчеркнуть, что как комбинированная АГТ с гидрохлортиазидом, так и монотерапия телмисартаном обладали хорошим профилем переносимости вне зависимости от возрастной категории больных, а частота нежелательных реакций в обеих возрастных группах была сопоставима с плацебо.

Комбинированная АГТ телмисартаном в сочетании с амлодипином также повышает антигипертензивную эффективность проводимого лечения и имеет преимущества перед монотерапией своими отдельными компонентами. В частности, это было подтверждено в двойном слепом рандомизированном контролируемом международном исследовании S. Neldam и соавт. [13], в котором анализировалась эффективность и безопасность трех схем терапии – ФК амлодипин/телмисартан в дозах 10+40 мг и 10+80 мг и монотерапией амлодипином 10 мг у пациентов с АГ, не достигших контроля АД (критерием чего служил сохраняющийся уровень офисного ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) после вводного 6-недельного периода терапии амлодипином в дозе

10 мг. В данную работу вошли пациенты в возрасте ≥ 18 лет и диагностированной АГ. Основными критериями невключения служили уровень офисного АД $\geq 200/120$ мм рт.ст. на этапе скрининга до начала вводного периода терапии амлодипином, либо АД $\geq 180/120$ мм рт.ст. после его окончания, симптомная хроническая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца), уровень креатинина крови > 265 мкмоль/л, снижение его клиренса < 30 мл/мин, беременность. Период наблюдения равнялся 8 нед. В итоговый анализ вошли данные 947 больных, средний возраст $56,5 \pm 9,9$ лет, 55,8% – женщины, исходное АД до вводной монотерапии амлодипином – $159,6 \pm 12,3/101,4 \pm 5,1$ мм рт.ст., после ее завершения – $147,6 \pm 9,8/95,6 \pm 4,0$ мм рт.ст. В конце периода наблюдения в группах ФК амлодипин/телмисартан 10+80 мг и 10+40 мг в сравнении с терапией амлодипином 10 мг наблюдались статистически значимо ($p < 0,001$ во всех случаях) более выраженное снижение офисного САД/ДАД, соответственно, на $-3,9/-2,8$ мм рт.ст. и $-3,7/-2,8$ мм рт.ст., более высокая частота достижения целевого АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) – $60,3/66,5\%$ и $58,8/63,7\%$ для групп ФК и $50,2/51,1\%$ для пациентов, находящихся на монотерапии амлодипином, и более высокая встречаемость ответа на АГТ (которая трактовалась как уровень офисного АД $< 140/90$ мм рт.ст., либо его снижение на $10/15$ мм рт.ст. и более) – $65,8/68,7\%$ и $64,7/66,0\%$ на фоне приема ФК амлодипин/телмисартан 10+80 мг и 10+40 мг, соответственно, и $54,1/53,4\%$ в группе амлодипина. Распространенность НЯ в виде периферических отеков была небольшой (6,7-8,5%), и статистически значимо не отличалась между группами, однако здесь следует отметить, что пациенты исходно скринировались на предмет непереносимости амлодипина 10 мг, и при ее наличии из исследования исключались. Таким образом на основании результатов исследования S. Neldam и соавт. [13] можно сделать вывод, что АГТ ФК амлодипин/телмисартан обладает более выраженной антигипертензивной эффективностью по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг, и перевод пациентов на такое комбинированное лечение ассоциируется с увеличением количества лиц, достигающих эффективного контроля АД.

Аналогичные результаты, подтверждающие большую антигипертензивную эффективность и лучший профиль безопасности комбинированной АГТ телмисартаном и амлодипином по сравнению с монотерапией амлодипином получены и в исследовании A. Sharma и соавт. [14].

Еще в одной работе [15] выполнялся сравнительный анализ эффективности АГТ ФК амлодипин/телмисартан

в низкой дозе (5+40 мг) и монотерапии отдельными компонентами такой комбинации, но в высоких дозах – амлодипином 10 мг и телмисартаном 80 мг при АГ легкой и умеренной степени. В исследование вошли 96 пациентов в возрасте 18-60 лет, у которых на фоне терапии либо амлодипином 5 мг либо телмисартаном 40 мг отсутствовал контроль АД и САД и/или ДАД находилось в пределах $140-179$ мм рт.ст. и $90-109$ мм рт.ст., соответственно. Период наблюдения равнялся 2 мес. Уровень АД оценивался с помощью офисного метода измерения во время контрольных визитов через 2, 4 и 8 нед после инициации терапии. Также регистрировались потенциальные нежелательные явления. В конце периода наблюдения во всех трех группах было отмечено статистически значимое снижение САД/ДАД ($p < 0,001$), однако наиболее выраженное его снижение отмечалось на фоне лечения низкими дозами ФК амлодипин/телмисартан – $-27,1/-17,7$ мм рт.ст, в то время как в группе монотерапии телмисартаном 80 мг его динамика составила $-21,8/-16,0$ мм рт.ст., в группе амлодипина 10 мг – $-24,4/-10,8$ мм рт.ст. На фоне терапии ФК амлодипин/телмисартан произошло статистически значимо более выраженное снижение САД в сравнении с монотерапией телмисартаном и статистически значимо большее уменьшение ДАД по сравнению с лечением амлодипином (значения «р» авторы здесь не указывают). Наибольшее число НЯ зафиксировано в группе монотерапии амлодипином (отеки лодыжек, констипационный синдром, слабость, головная боль). Авторы сделали вывод, что у пациентов с АГ комбинированная АГТ низкими дозами ФК амлодипин/телмисартан обладает лучшей антигипертензивной эффективностью и более благоприятным профилем безопасности по сравнению с монотерапией высокими дозами ее отдельных компонентов.

Еще в одной работе T.W. Littlejohn и соавт. [16] изучали эффективность и безопасность схем двухкомпонентной АГТ всеми возможными комбинациями телмисартана в дозах 20, 40, 80 мг и амлодипина в дозах 2,5, 5, 10 мг и плацебо-вариантов данных препаратов (всего 16 режимов терапии). Исследование по своему дизайну являлось рандомизированным, двойным слепым, плацебоконтролируемым и международным со схемой групп 4×4 . Перед включением в работу пациенты проходили «отмывочный» период – прием плацебо в течение 21-28 дней, а период наблюдения на фоне исследуемых схем АГТ равнялся 8 нед. В работу вошли пациенты мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет с АГ 1-2 стадии и уровнем исходного ДАД $95-119$ мм рт.ст ($n=1461$, средний возраст $53,1 \pm 11,1$ лет, средний уровень АД $153,2 \pm 12,1/101,7 \pm 4,3$ мм рт.ст.). Динамика АД анализировалась посредством офисного измерения. В результате было обнаружено, что более выраженное

снижение АД произошло в группах комбинированной АГТ по сравнению со схемами монотерапии. Наибольшее снижение САД/ДАД наблюдалось на фоне использования телмисартана 80 мг в сочетании с амлодипином 10 мг – -26,4/-20,1 мм рт.ст. ($p < 0,05$ по сравнению с режимами монотерапии). Уровень контроля АД, трактуемый как САД < 140 мм рт.ст и/или ДАД < 90 мм рт.ст. был также наилучшим в последней группе комбинированной АГТ – 76,5% больных контролировали САД и ДАД, 85,3% контролировали ДАД. Периферические отеки наиболее часто встречались в группе монотерапии амлодипином 10 мг (у 17,8% лиц), однако этот показатель существенно снижался при включении в терапию телмисартана – в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 10 мг этот показатель составлял 6,2%, в группе телмисартан 80 мг+амлодипин 10 мг – 11,3%.

References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations [cited by March 09, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687> (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано 09.03.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687>].
- Hypertension. Fact sheets. [cited by March 9, 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
- Shalnova S.A., Konradi A.O., Balanova YA., et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53-60 (In Russ.) [Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(4):53-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
- Zhou D., Xi B., Zhao M., et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. Sci Rep. 2018;8(1):9418. DOI:10.1038/s41598-018-27377-2.
- Teo K., Yusuf S., Sleight P., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am Heart J. 2004;148(1):52-61. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.020.
- Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C., et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. Cardiovascular Diabetology. 2005;4(6). DOI:10.1186/1475-2840-4-6.
- Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S., et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. Diabetes Care. 2005;28(3):757-758. DOI:10.2337/diacare.28.3.757.
- Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A., et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. Hypertens Res. 2006;29(11):849-856. DOI:10.1291/hyres.29.849.
- Derosa G., Cicero A.F., Bertone G., et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. Clin Ther. 2004;26(8):1228-36. DOI:10.1016/S0149-2918(04)80049-3.
- Kjeldsen S.E., Schumacher H., Neldam S., Guthrie R.M. Telmisartan/Hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension: a pooled analysis in older and younger patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(6):380-8. DOI:10.1111/jch.12089.
- Neldam S., Edwards C., Jones R.; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. Curr Med Res Opin. 2011;27(11):2145-53. DOI:10.1185/03007995.2011.624089.

Закключение

Таким образом, опираясь на результаты исследования ТАЙНА, можно сделать вывод о том, что АГТ, основанная на телмисартане, как в режиме монотерапии, так и при сочетании его с гидрохлоротиазидом или амлодипином в условиях реальной клинической практики обладает высокой антигипертензивной эффективностью и имеет оптимальный профиль безопасности.

Disclosures: The study was supported by Dr. Reddy's, which did not affect results of the study and authors own opinions.

Конфликт интересов: Исследование выполнено при поддержке компании Dr.Reddy's, что не повлияло на его результаты и собственное мнение авторов.

- Sharma A., Bagchi A., Kinagi S.B., et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. Clin Ther. 2007;29(12):2667-76. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.12.017.
- Goyal J., Khan Z.Y., Upadhyaya P., et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. J Clin Diagn Res. 2014;8(6):HC08-11. DOI:10.7860/JCDR/2014/9352.4500.
- Littlejohn T.W. 3rd, Majul C.R., Olvera R., et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2009;11(4):207-13. DOI:10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x.
- Neutel J.M., Mancia G., Black H.R., et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(4):206-15. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00595.x.
- Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Telmisartan in the treatment of arterial hypertension. case study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(2):201-4 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(2):201-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-2-201-204.
- Halimov Y.S., Kadin S.V. Telmisartan and new perspectives on blood pressure control and nephroprotection in patients with diabetes mellitus. Effective Pharmacotherapy. 2009;6:6-11 (In Russ.) [Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом. Эффективная Фармакотерапия. 2009;6:6-11].
- Gosse P. Left Ventricular Hypertrophy - the Problem and Possible Solutions. The Journal of International Medical Research. 2005;33(Suppl 1):3A-11A. DOI:10.1177/147323000503305102.
- Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S., et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:113-33. DOI:10.2147/vhrm.s7857.
- Ragot S., Ezzaher A., Meunier A., et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. J Hum Hypertens. 2002;16(12):865-73. DOI:10.1038/sj.jhh.1001494.
- Neutel J.M., Frishman W.H., Oparil S., et al. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. Am J Ther. 1999;6:161-6. DOI:10.1097/00045391-199905000-00007.
- Nishimura T., Hashimoto J., Ohkubo T., et al. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor blockers, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. Clin Exp Hypertens. 2005;27(6):477-89. DOI:10.1081/CEH-200067668.
- Sasaki T., Noda Y., Yasuoka Y., et al. Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose, and lipid profiles in patients with hypertension, chronic kidney failure, and metabolic syndrome. Hypertens Res. 2008;31(5):921-9. DOI:10.1291/hyres.31.921.
- Alcocer L., Fernández-Bonetti P., Campos E., et al. Clinical efficacy and safety of telmisartan 80 mg once daily vs. atenolol 50 mg once daily in patients with mild-to-moderate hypertension. Int J Clin Pract Suppl. 2004;(145):35-39. DOI:10.1111/j.1742-1241.2004.00408.x.
- Freytag E., Schelling A., Meinicke T., Deichsel G.; Telmisartan Hypertension Experience in a Randomized European Study Versus Atenolol Study Group. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, multicenter study. Clin Ther. 2001;23(1):108-23. DOI:10.1016/s0149-2918(01)80034-5.

28. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005;25(1):41-46.

29. Wiene W., Huel N., Van Meel J.C., et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol.* 1993;110(1):245-52. DOI:10.1111/j.1476-5381.1993.tb13800.x.

About the Authors:

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

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Associate professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Fail T. Ageev – MD, PhD, Professor, Head of Scientific Dispensary Department, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Georgy S. Anikin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

Elmira Kh. Akhmetzyanova – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Bashkir State Medical University

Elena I. Bezuglova – MD, Deputy Chief for Medical Part, Kursk City Polyclinic №5

Anzhela B. Bekoeva – MD, Cardiologist, St. Petersburg City Consultative and Diagnostic Center №1

Natalia Yu. Borovkova – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy named after V.G. Vogralika, Privolzhsky Research Medical University

Nadezhda G. Vinogradova – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

Elena V. Gorbunova – MD, PhD, Head of Polyclinic, Kemerovo Cardiology Dispensary; Leading Researcher, Laboratory of Cardiac Arrhythmias and Artificial Cardiac Pacemakers, Department for Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Anna A. Goryacheva – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Smolensk State Medical University; Chief-Physician, "KardioVita" Clinic

Elena S. Zhugrova – MD, PhD, Physician, Multidisciplinary Medical Diagnostic Center "MSCh 157"

Oksana A. Kislyak – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Sergey M. Klyashev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University

Vladimir P. Kuzmin – MD, PhD, Head of Consultative and Rehabilitation Department, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

Alexander A. Lipchenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining, Ural State Medical University; Head of Cardiology Service, "New Hospital"

Gennady V. Matyushin – MD, PhD, Professor, Cardiologist, Regional Clinical Hospital

Elena A. Mikhailova – MD, Cardiologist, Head of Cardiology Unit, Saratov City Polyclinic №2

Vera A. Nevzorova – MD, PhD, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University

Andrey G. Obrezan – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, St. Petersburg State University; Chief-Physician of Group of Clinics "Sogaz Medicine", SOGAZ International Medical Center

Tatiana A. Petrishko – MD, PhD, Professor, Chair of General Medical Practice and Preventive Medicine, Institute for Advanced Training of Health Workers of the Khabarovsk Territory; Head of Cardiology Department, City Polyclinic №3

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

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Агеев Фаиль Таипович – д.м.н., профессор, руководитель научно-диспансерного отдела, НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Аникин Георгий Станиславович – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет

Ахметзянова Эльмира Хамитовна – д.м.н., профессор, кафедра терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

Безуглова Елена Ивановна – зам. главного врача по медицинской части, Курская городская поликлиника №5

Бекоева Анжела Борисовна – кардиолог, городской консультативно-диагностический центр № 1

Боровкова Наталья Юрьевна – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет

Виноградова Надежда Георгиевна – к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет

Горбунова Елена Владимировна – д.м.н., зав. поликлиникой, Кемеровский кардиологический диспансер; в.н.с., лаборатория нарушений ритма сердца и ЭКС, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Горячева Анна Александровна – д.м.н., профессор, кафедра терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, Смоленский государственный медицинский университет; главный врач, клиника «КардиоВита»

Жугрова Елена Сергеевна – к.м.н., терапевт, Многопрофильный медицинский диагностический центр «МСЧ 157»

Кисляк Оксана Андреевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кляшев Сергей Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет

Кузьмин Владимир Петрович – к.м.н., зав. консультативно-реабилитационным отделением, Самарский областной клинический кардиологический диспансер

Липченко Александр Анатольевич – к.м.н., доцент, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Уральский государственный медицинский университет; зав. кардиологической службой, «Новая больница»

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, врач-кардиолог, Краевая клиническая больница

Михайлова Елена Александровна – врач-кардиолог, зав. кардиокабинетом, Саратовская городская поликлиника №2

Невzorova Вера Афанасьевна – д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет

Обрезан Андрей Григорьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; главный врач группы клиник «Согаз медицина», Международный медицинский центр СОГАЗ.

Marina M. Petrova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Outpatient Therapy and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Tatiana N. Reider – MD, Head of Department of Emergency Cardiology, Regional Vascular Center №2, Novosibirsk Regional Clinical Hospital

Alexey N. Repin – MD, PhD, Professor, Head of Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Cardiology (Tomsk)

Valery I. Sadovoy – MD, PhD, Head of Department of Cardiology, O.N. Semashko Republican Clinical Hospital (Republic of Crimea)

Natalia P. Sanina – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute

Alla E. Skripchenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Studies – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Raisa I. Stryuk – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Rheumatology, Faculty of Dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Irina V. Faiyance – MD, Head of Cardiology Department №2, Stavropol Regional Clinical Hospital

Larisa A. Khaisheva – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine №4, Rostov State Medical University

Niyaz R. Khasanov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University

Roman A. Khokhlov – MD, Head of Regional Cardiology Clinic, Voronezh Regional Clinical Hospital №1

Elena E. Tsareva – MD, Cardiologist, Cardiac Surgeon, Voronezh Regional Clinical Hospital №1

Anna L. Cherkashina – MD, PhD, Head of Cardiology Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital

Igor I. Shaposhnik – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University

Inga A. Shelestova – MD, PhD, Deputy Chief-Physician for Outpatient Work, Research Institute – Regional Clinical Hospital №1 named after Prof. S.V. Ochapovsky

Ruslan N. Shepel – MD, Head of Department of Organizational and Methodological Management and Analysis of Quality of Medical Care, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Evgenia V. Shikh – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Director of Institute of Professional Education, Sechenov University

Davyd A. Yakhontov – MD, PhD, Professor, Chair of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Cardiologist, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary

Петричко Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор, кафедра общей врачебной практики и профилактической медицины, Институт повышения квалификации работников здравоохранения Хабаровского края; зав. кардиологическим отделением, городская поликлиника №3

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Рейдер Татьяна Николаевна – зав. отделением неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра №2, Новосибирская областная клиническая больница

Репин Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, зав. отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии (Томск)

Садовой Валерий Иванович – к.м.н., зав. отделением кардиологии, Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Республика Крым)

Санина Наталья Петровна – д.м.н., профессор, кафедра терапии, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Скрипченко Алла Евгеньевна – к.м.н., доцент, кафедра кардиологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал РМАНПО; главный внештатный специалист-кардиолог, Новокузнецкая городская клиническая больница №1

Стрюк Раиса Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и ревматологии, Стоматологический факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Фаянс Ирина Владиславовна – зав. кардиологическим отделением 2, Ставропольская краевая клиническая больница Хаишева Лариса Анатольевна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №4, Ростовский государственный медицинский университет

Хасанов Нияз Рустемович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, Казанский государственный медицинский университет

Хохлов Роман Анатольевич – д.м.н., зав. областным кардиологическим диспансером, Воронежская областная клиническая больница №1

Царева Елена Егоровна – врач-кардиолог, кардиохирург, Воронежская областная клиническая больница №1

Черкашина Анна Львовна – к.м.н., зав. кардиологическим отделением, Иркутская областная клиническая больница

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет

Шелестова Инга Александровна – к.м.н., зам. главного врача по поликлиническому разделу работ, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского

Шепель Руслан Николаевич – начальник, отдел организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, НМИЦ ТПМ

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Сеченовский Университет

Яхонтов Давыд Александрович – д.м.н., профессор, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер

Влияние фармакологического preconditionирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца

Галина Николаевна Соболева^{1*}, Роман Витальевич Гостищев²,
Анатолий Николаевич Рогоза¹, Татьяна Ивановна Коткина¹,
Анатолий Николаевич Самко¹, Юрий Александрович Карпов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

² Медицинский центр «Новомосковский»
Россия, 129301, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

Цель. Изучить влияние назначения никорандила перед плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) на предупреждение повреждений миокарда и инфаркта миокарда (ИМ) 4а типа (первичной конечной точки) и развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение года после планового ЧКВ (вторичной конечной точки) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 182 пациента со стабильной ИБС, которые рандомизированы в группу лечения никорандилом (n=90) и группу контроля, стандартного лечения (n=92). Никорандил назначался внутрь: за 2 суток до ЧКВ – 30 мг/сут; в день ЧКВ – 20 мг за 2 ч до операции и 10 мг через 6-12 ч после ЧКВ; в последующие 30 дней – 30 мг/сут. Анализ высокочувствительного тропонина I (Вч-Тр) и МВ-креатинкиназы (КК-МВ) проводили до ЧКВ и спустя 24, 72 ч после процедуры, диагноз ИМ 4а типа выставлялся согласно 4-му универсальному определению. В качестве СССР оценивали нефатальный ИМ, нефатальное нарушение мозгового кровообращения, смерть от СССР, повторную реваскуляризацию коронарных артерий (ЧКВ, коронарное шунтирование в связи с ухудшением), госпитализации по поводу рецидива стенокардии (без вмешательств) и смерть от любых причин. Сбор информации о неблагоприятных событиях осуществляли за время пребывания пациентов в стационаре, и затем – через 30, 180 и 365 дней после выписки.

Результаты. ИМ 4а типа зарегистрирован у 14 (8%) пациентов, среди мужчин – 6%, среди женщин – 12%. При оценке влияния никорандила на развитие ИМ 4а типа отмечалось достоверное снижение частоты развития ИМ 4а типа в группе никорандила (n=3; 3%) по сравнению с группой контроля (n=11; 12%, p=0,05). Вторичная конечная точка зафиксирована у 21% пациентов. Установлена статистически значимая связь перенесенного ИМ 4а типа с частотой развития СССР в течение года после ЧКВ (p=0,0123). У пациентов с перенесенным ИМ 4а типа относительные шансы (ОШ) развития СССР возрастают в 5,8 раза при доверительном интервале (ДИ) от 1,5426 до 21,6024. По результатам логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем прироста Вч-Тр через 24 ч после ЧКВ и частотой развития СССР в течение года после ЧКВ, с отрезным значением в 389,8 пг/мл, AUC=0,641 (p=0,04).

Заключение. Назначение никорандила в пероральной форме за 2 суток до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, в день ЧКВ – 20 мг за 2 ч до операции и 10 мг через 6-12 ч после ЧКВ, и, начиная с со следующего дня после ЧКВ – в дозе 30 мг/сут в течение месяца, по данным нашего исследования снижает риск интраоперационного ишемического повреждения миокарда и риска развития СССР в течение года после ЧКВ.

Ключевые слова: никорандил, коронарная ангиопластика, ишемическая болезнь сердца, фармакологическое preconditionирование.

Для цитирования: Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., Коткина Т.И., Самко А.И., Карпов Ю.А. Влияние фармакологического preconditionирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):191-198. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-05

The Effect of Pharmacological Preconditioning with Nicorandil before Elective Coronary Stenting on the Long-Term Prognosis of Patients with Stable Coronary Artery Disease

Galina N. Soboleva^{1*}, Roman V. Gostishchev², Anatoly N. Rogozha¹, Tatyana I. Kotkina¹, Anatoly N. Samko¹, Yurii A. Karpov¹

¹ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

² "Novomoskovsky" Medical Center. Sosenskiy Stan ul. 8, pos. Kommunarka, Moscow, 129301 Russia

Aim. To study nicorandil prescription effects before elective percutaneous coronary intervention (PCI) to prevent myocardial injury and 4a type acute myocardial infarction (MI, primary endpoint) and cardiovascular events (CVE) in the first year after PCI (secondary endpoint) in patients with stable coronary artery disease.

Material and methods. 182 patients with stable coronary artery disease were included into the study and were randomized into two groups: nicorandil treatment group (n=90) and a control group with a standard medical treatment (n=92). Nicorandil was prescribed orally: 2 days before PCI – 30 mg/day; on the day of PCI – 20 mg 2 hours before intervention and 10 mg 6-12 hours after PCI; over the next 30 days – 30 mg/day. High sensitivity troponin I (hs-Tr) and creatine kinase-MB tests were carried out before PCI, 24 and 72 hours after the intervention; the 4a type MI was diagnosed according to the 4th Universal Definition. Non-fatal myocardial infarction, nonfatal stroke, death from cardiovascular diseases, repeat revascularization (PCI, coronary artery bypass surgery due to aggravation), hospital admissions for angina pectoris recurrence (without interventions) and death from any causes were considered as cardiovascular events. Data on adverse outcomes were collected over the hospital stay, and then 30, 180 and 365 days after the hospital discharge.

Results. 4a type MI was diagnosed in 14 patients (8%), in women – 12% and in men – 6%. There was a significant decrease in the incidence of type 4a MI in the nicorandil group (n=3; 3%) compared with the control group (n=11; 12%; p=0.05). Secondary endpoint was recorded in 21% of patients. The relationship was found between 4a type MI and the incidence of CVE the next year after the PCI (p=0.01). In patients with type 4a MI CVE odd ratio increases 5.8 times with confidence interval from 1.5426 to 21.6024. According to the logistic regression analysis the significant re-

relationship between hs-Tr growth 24 hours after the PCI and CVE incidence next year after the PCI was found with cutting value 389.8 pg/ml, AUC=0.641 ($p=0.04$).

Conclusion. Peroral nicorandil 30 mg/day 2 days before PCI, 20 mg 2 hours before surgery and 10 mg 6-12 hours after PCI, and 30 mg/day next 30 days after PCI decreases the risk of intraoperative myocardial injury and CVE in the next year after PCI.

Keywords: nicorandil, elective coronary stenting; stable coronary artery disease, pharmacological preconditioning.

For citation: Soboleva G.N., Gostishchev R.V., Rogoza A.N., Kotkina T.I., Samko A.N., Karpov Y.A. The Effect of Pharmacological Preconditioning with Nicorandil before Elective Coronary Stenting on the Long-Term Prognosis of Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):191-198. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-05

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

Received/Поступила: 25.03.2020

Accepted/Принята в печать: 30.03.2020

Интраоперационное ишемическое повреждение миокарда даже при условии успешного проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стандартного медикаментозного сопровождения отмечается до 40% случаев [1]. Среди возможных причин повышения специфических маркеров некроза кардиомиоцитов (высокочувствительного тропонина [Вч-Тр], МВ-фракции креатинкиназы [КК-МВ]) – дистальная эмболия фрагментами атеросклеротической бляшки, коронарный тромбоз, диссекция интимы, ишемия миокарда вследствие баллонной инфляции. Даже при условии асимптомного повреждения и умеренного повышения кардиоспецифичных ферментов после ЧКВ в этой группе пациентов отмечается повышение уровня смертности в долгосрочном прогнозе [2,3]. С целью предупреждения интраоперационного ишемического повреждения миокарда перспективным представляется формирование до ЧКВ фармакологического прекондиционирования с применением пероральной формы препарата никорандил. Никорандил – гибридный эфир никотинамида и нитратной группы, отличается уникальными свойствами: он не только создает антиангинальный эффект, но и оказывает влияние на прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [4]. Целью нашего исследования явилось определение влияния назначения никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) перед плановым ЧКВ на предупреждение повреждения и инфаркта миокарда (ИМ) 4а типа (первичной конечной точки) и развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение года после планового ЧКВ у больных стабильной ИБС (вторичной конечной точки).

Материал и методы

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, со стабильной ИБС, с показаниями для проведения ЧКВ, нормальные уровни Вч-Тр и КК-МВ до ЧКВ. **Критерии исключения:** менее 3 мес после острого инфаркта миокарда (ОИМ); хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса

по классификации NYHA; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений [ЧСС] < 50 уд/мин); атривентрикулярная блокада II и III степени; левожелудочковая недостаточность с фракцией выброса (ФВ ЛЖ) < 40%; артериальная гипотензия (систолическое АД в покое < 100 мм рт.ст.); выраженная анемия; рефрактерная гиперкалиемия; одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5; противопоказания к проведению коронароангиографии и ЧКВ; коллаптозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, печеночная недостаточность, беременность и лактация; прием глибенкламида и/или глимепирида для контроля гликемии до ЧКВ; осложнения процедуры (окклюзия боковой ветви, диссекция коронарной артерии, острый тромбоз коронарной артерии), устранить которые к окончанию ЧКВ не удалось; прием антикоагулянтов.

Дизайн исследовательской работы утвержден этическим комитетом при НМИЦ кардиологии. Исследование проведено согласно требованиям Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики (GCP – Good Clinical Practice). Всеми участниками исследования подписаны информированные согласия о включении в исследовательскую работу. Методом рандомизации (конвертов) с нивелированием отличий по полу и возрасту организованы две группы наблюдения: группа 1 – базовая антиангинальная терапии (группа контроля) и группа 2 – к базовой терапии был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА). Базовая терапия бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина II, статинами, ацетилсалициловой кислотой, тиенопиридинами назначалась в 1 и 2 группе, в группе контроля было возможно назначение нитратов. Обе группы больных сформированы из пациентов, поступивших в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии для планового ЧКВ, давших информированное согласие на участие в данном исследовании. Никорандил за 2 сут до ЧКВ назначался в

The Pharmacological Preconditioning with Nicorandil
 Фармакологическое прекондиционирование никорандилом

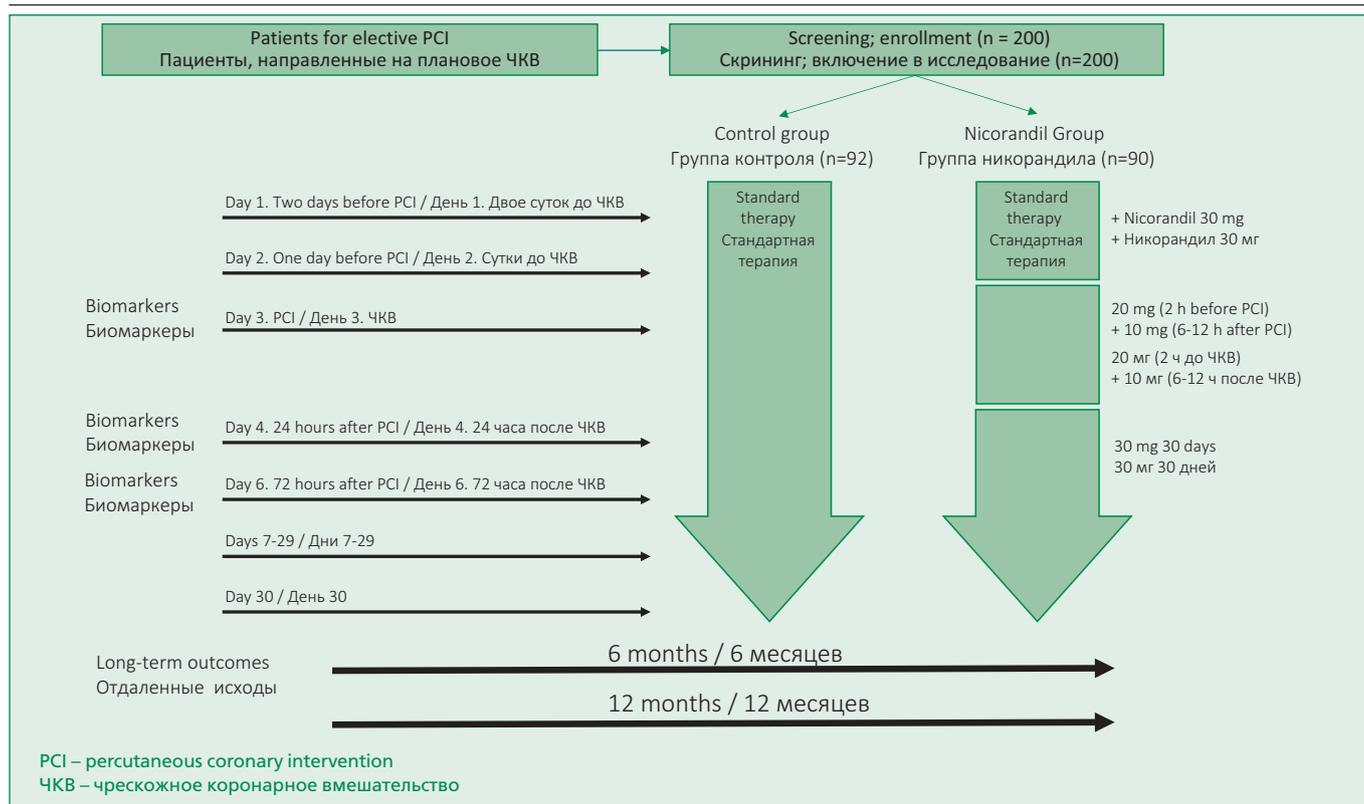


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

дозе 30 мг/сут, в день ЧКВ, за 2 ч до операции – 20 мг внутрь, 10 мг через 6-12 ч после ЧКВ и, начиная со следующего дня после ЧКВ – в дозе 30 мг/сут в течение 28 дней. Биомаркеры необратимого повреждения миокарда Вч-Тр и КК-МВ оценивались за сут до планового ЧКВ, через 24 и 72 ч после проведения ЧКВ. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) оценивались до ЧКВ, во время ЧКВ и через 24 и 72 ч после ЧКВ. Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

Всем пациентам, включенным в данное исследование, выполнялось стентирование коронарных артерий с установкой стента с лекарственным покрытием, на фоне двойной антиагрегантной терапии.

Определение Вч-Тр проводили на диагностическом приборе ARCHITECT i1000SR с использованием специализированного теста STAT HS Tropon-I. Превышение значения Вч-Тр выше 99 перцентиля от верхней границы нормы (ВГН) определяли как повышенное значение. Другой специфический кардиофермент, отражающий повреждение кардиомиоцитов, КК-МВ определяли на аналогичной системе ARCHITECT i1000SR.

В качестве первичной композитной конечной точки были приняты такие события как перипроцедурные повреждения и ИМ 4а типа. Перипроцедурным повреждением считали повышение Вч-Тр выше ВГН без клинических проявлений ишемии миокарда, ИМ 4а типа оценивали в соответствии с критериями IY уни-

версального определения ИМ [5]. В качестве вторичной композитной точки оценивалась частота развития таких сердечно-сосудистых событий (ССС), как нефатальный ИМ, нефатальное НМК, смерть от ССС, повторная реваскуляризация коронарных артерий (ЧКВ, аорто-коронарное шунтирование [АКШ] в связи с ухудшением), случай госпитализации по поводу рецидива стенокардии (без вмешательств) и смерть от любых причин. Сбор информации о неблагоприятных событиях осуществляли за время пребывания пациентов в стационаре, и, затем через 30, 180 и 365 дней после выписки на очном приеме или посредством телефонного контакта.

Для количественных данных определяли среднее значение, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего, медиану, 25-й и 75-й процентиля. Для анализа качественных переменных использовались показатели частоты в процентах. Для данных, лежащих в границах нормального распределения, выполняли статистический анализ с использованием критерия Пирсона и t-критерия Стьюдента. Для сравнения данных, не соответствующих нормальному распределению, использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Ряд переменных описывался посредством ROC-анализа. Степень отклонения соответствует AUC (area under ROC curve, площадь под кривой) и

Table 1. Clinical parameters of patients in the studied groups
Таблица 1. Клинические параметры пациентов изучаемых групп

Параметр	Группа контроля (n=92)	Группа никорандила (n=90)	p
Возраст, лет	66 (58;73,5)	64 (58;71)	0,35
Мужской пол, n (%)	63 (68)	58 (64)	1
ИМТ, кг/м ²	29 (26;32)	29,5 (26;32)	0,87
Длительность анамнеза ИБС, годы	5,5 (2;10)	4 (2;10)	0,22
ИМ в анамнезе	44 (48)	41 (46)	0,76
Сахарный диабет, n (%)	21 (23)	24 (27)	0,6
Артериальная гипертензия, n (%)	85 (92)	82 (91)	0,79
ФВЛЖ, %	60 (55;60)	60 (56;60)	0,88
Общий холестерин при поступлении, ммоль/л	4,1 (3,5;5,1)	4,0 (3,5;4,8)	0,82
ЛПНП при поступлении, ммоль/л	2,1 (1,7;2,9)	2,2 (1,8;3,7)	0,73
Вч-Тр при поступлении, пг/мл	4,2 (2,6;7,6)	5,1 (3,0;11,8)	0,21
КК-МВ при поступлении, нг/мл	1,3 (0,8;1,8)	1,2 (0,8;1,8)	0,52
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	82,8 (69,6;99,0)	91,0 (76,8;103,1)	0,03
ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, Вч-Тр – высокочувствительный тропонин, КК-МВ – МВ креатинкиназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации			

увеличивается по мере влияния изучаемого фактора. Качество модели ROC определяли по шкале: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программного обеспечения Statistica (Statsoft Inc., США).

Результаты

После рандомизации 90 больных включено в группу лечения никорандилом и 92 больных – в группу контроля. У 167 человек имелись результаты анализов Вч-Тр и КК-МВ до и после вмешательства. Две группы, контроля и никорандила, сопоставимы по основным клиническим показателям (табл. 1). Различия в значениях клиренса креатинина, рассчитанного по разным методикам, не считали истинно достоверными, так как эти показатели находились в пределах нормальных значений.

Развитие первичной конечной точки в виде повреждения миокарда зафиксировано у 146 (80%) пациентов. Обнаружена тенденция к более сдержанному повышению уровня среднего значения Вч-Тр через 24 ч в группе никорандила по сравнению с группой контроля: 364 пг/мл против 725 пг/мл (p=0,1). В группе контроля средний прирост Вч-Тр через 24 ч после ЧКВ составил 735,22 пг/мл, в группе никорандила – 260,31 пг/мл (p=0,21). В группе контроля статистически значимо чаще встречались случаи прироста Вч-Тр – более чем на 2000 пг/мл у 8 (10%) пациентов в группе контроля против 1 (1%) пациента в группе никорандила (p=0,038). При анализе прироста

КК-МВ через 24 ч после ЧКВ выявлена тенденция: в группе контроля средняя величина прироста КК-МВ достигла 2,5 нг/мл против 0,5 нг/мл в группе никорандила (p=0,06). Более подробная характеристика динамики маркеров кардионекроза нами представлена в предыдущей публикации [6].

Первичная конечная точка в виде ИМ 4а типа зарегистрирована у 14 (8%) пациентов, среди мужчин – 6%, среди женщин – 12%. При оценке влияния никорандила на развитие ИМ 4а типа отмечалось статистически значимое снижение частоты развития ИМ4а типа в группе никорандила (3%) по сравнению с группой контроля (12%; p=0,05). При разделении пациентов на мужскую и женскую подгруппы установлено, что ИМ 4а типа развился у 8% мужчин в группе контроля и у 3% мужчин в группе никорандила, тогда как среди женщин ИМ 4а типа зарегистрирован у 21% в группе контроля и у 3% женщин в группе никорандила (Рис. 2).

Отдаленные результаты ЧКВ в группе контроля и в группе никорандила удалось собрать у 159 пациентов из 182, изначально включенных в исследование. Частота развития вторичной конечной точки – ССС (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу рецидива стенокардии, смерть от всех причин) – в течение года после ЧКВ составила 21% (табл. 2). За период наблюдения зафиксировано 3 смертельных исхода, один из которых – по причине прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания. В двух других смертельных исходах выяснить причины не удалось.



Figure 2. The incidence of type 4a myocardial infarction in the study groups

Рисунок 2. Частота встречаемости инфаркта миокарда 4а типа в изучаемых группах

Более детальный анализ факторов, ассоциированных с развитием ССС в течение года после ЧКВ, выполнялся с применением ROC-анализа. Для каждого возможного фактора-кандидата строилась ROC-кривая. Из нее оценивалась «диагностическая значимость показателя» и определялось оптимальное «отрезное» значение. Далее данный показатель кодировался «0» или «1» на основе отрезных значений. После этого проводилось построение логистической регрессии, которая оценивала снижение шансов.

Table 2. The incidence of cardiovascular events the next year after percutaneous coronary intervention

Таблица 2. Частота развития ССС в течение года после ЧКВ

Вторичная конечная точка	n (%)
Смерть от сердечно-сосудистых причин	1 (0,6)
ИМ	2 (1,3)
ОНМК	1 (0,6)
Повторное ЧКВ	7 (4,5)
Коронарное шунтирование	1 (0,6)
Госпитализация в связи с рецидивом стенокардии	19 (12)
Смерть от всех причин	3 (1,9)
Всего	33 (21)

ССС – сердечно-сосудистые события, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Логистический регрессионный анализ не выявил статистически значимой связи числа пораженных сосудов с частотой развития ССС в течение года после ЧКВ ($p=0,44$). ROC анализ также не подтвердил прогностическую значимость данного показателя. Площадь под кривой (AUC) составила 0,558 при 95% ДИ от 0,478 до 0,637 (табл. 3). Также по результатам логистического регрессионного анализа не выявлено статистически значимой связи числа пораженных бассейнов коронарных артерий с ССС ($p=0,30$). Не удалось установить статистически значимой связи между наличием стенозов в артериях, не подвергнутых ЧКВ, после операции и частотой развития ССС в течение года после ЧКВ ($p=0,22$). Также не удалось получить статистически значимого результата при проведении логистического регрессионного анализа влияния приема никорандила на развитие ССС в течение года после ЧКВ, но установлено, что шансы развития ССС в группе контроля увеличиваются в 1,6 раз ($p=0,27$) (табл. 3).

Логистический регрессионный анализ выявил статистически значимую связь пола с частотой развития ССС в течение года после ЧКВ ($p=0,0310$), уровень статистической значимости для включения данного

Table 3. Risk factors for cardiovascular events the next year after percutaneous coronary intervention (logistic regression analysis)

Таблица 3. Факторы, влияющие на развитие ССС в течение года после ЧКВ по результатам логистического регрессионного анализа

Кандидаты на анализ влияния на ССС в течение года после ЧКВ	Уровень статистической значимости модели (p)
Количество пораженных сосудов	0,44
Количество пораженных сосудистых бассейнов	0,30
Количество стенозов в артериях, не подвергнутых ЧКВ	0,22
Курение	0,16
Суммарная длина установленных стентов	0,54
Диаметр стентов	0,50
Давление преддилатации	0,57
Суммарное время дилатации	0,65
Количество установленных стентов	0,08
Женский пол	0,03
Никорандил у женщин	0,11
Никорандил у мужчин	0,85
Прирост Вч-Тр через 24 ч после ЧКВ	0,04
ИМ 4а типа	0,0123

ССС – сердечно-сосудистые события, Вч-Тр – высокочувствительный тропонин, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда

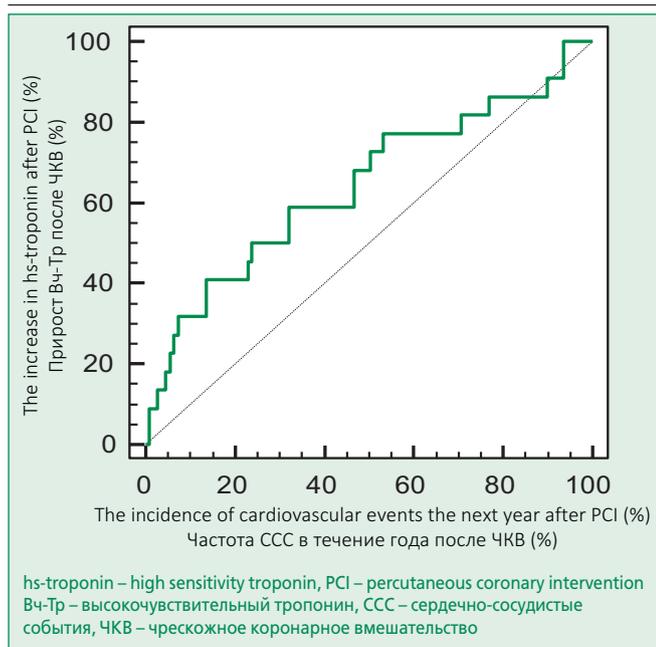


Figure 3. ROC-curve of the growth of hs-troponin after percutaneous coronary intervention and the incidence of cardiovascular events during the year after PCI

Рисунок 3. График ROC-кривой зависимости степени прироста Вч-Тр после ЧКВ и частоты развития ССС в течение года после ЧКВ

показателя в модель прогноза – 0,0304. У женщин ОШ развития ССС в течение года после ЧКВ возрастают в 2,5 раза при ДИ от 1,1 до 5,9. Логистический регрессионный анализ с дифференциацией пациентов по показателю пола установил тенденцию снижения частоты развития ССС в течение года после ЧКВ и приема никорандила в течение года после ЧКВ у женщин. Уровень статистической значимости модели составил $p=0,1$, отношение рисков 2,7 (табл. 3).

Установлена статистически значимая связь перенесенного ИМ 4а типа с частотой развития ССС в течение года после ЧКВ ($p=0,0123$). Таким образом, у пациентов с перенесенным ИМ 4а типа ОШ развития ССС возрастают в 5,8 раза при ДИ от 1,5426 до 21,6024 (табл. 3).

Также по результатам логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем прироста Вч-Тр через 24 ч после ЧКВ и частотой развития ССС в течение года после ЧКВ, с отрезным значением в 389,8 пг/мл, $AUC=0,641$ ($p=0,04$; рис. 3).

При этом логистический регрессионный анализ с дифференциацией пациентов по показателю пола установил тенденцию снижения частоты развития ССС в течение года после ЧКВ и приема никорандила в течение года после ЧКВ у женщин. Уровень статистической значимости модели составил $p=0,1$, отношение рисков 2,7 (табл. 3).

Обсуждение

Ишемическое повреждение миокарда, как и ИМ, может возникать на определенных этапах манипуляций, производимых на коронарных артериях во время ЧКВ. Повышенные уровни Вч-Тр и КК-МВ могут быть обусловлены ишемическим повреждением или некрозом миокарда вследствие диссекции и/или окклюзии коронарной артерии, феномена no-reflow или slow-reflow, и др. Очевидно, что ограничение риска развития таких повреждений благоприятно для пациента, доказана связь между пиковыми концентрациями Вч-Тр и прогнозом жизни больных ИБС [7].

На сегодняшний день существует внушительная доказательная база по применению никорандила в пероральной и парентеральной формах у пациентов с ОИМ с целью предупреждения реперфузионного повреждения и снижения показателей летальности в ранние и отдаленные сроки после перенесенного ОИМ [8,9]. Также есть данные о снижении летальности после назначения пероральной формы никорандила больным с ОИМ [10]. Опираясь на результаты этих работ, мы предприняли попытку обеспечить эффект фармакологического прекондиционирования препаратом никорандил у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ.

Временные интервалы назначения препарата перед ЧКВ были нами рассчитаны, исходя из параметров фармакокинетики препарата и доказанного в эксперименте времени наступления эффекта прекондиционирования [11]. Препарат назначали в минимальной суточной дозе (30 мг/сут) с целью повышения толерантности к терапии, перед ЧКВ назначали максимально допустимую разовую дозу – 20 мг за 2 ч до процедуры, так как именно в этом временном интервале достигается эффект фармакологического прекондиционирования. В дальнейшем в течение 28 дней после ЧКВ никорандил назначали 30 мг/сут для поддержания эффекта фармакологического прекондиционирования в послеоперационном периоде.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о тенденции уменьшения средних уровней Вч-Тр через 24 ч после ЧКВ у пациентов, принимавших никорандил по предложенной схеме по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших стандартную антиангинальную терапию (364 пг/мл в группе никорандила против 725 пг/мл в группе контроля, $p=0,1$).

Также в нашем исследовании было обнаружено, что превышение ВГН Вч-Тр более, чем на 2000 единиц статистически значимо чаще случалось в группе контроля по сравнению с группой никорандила (10% против 1%, $p=0,038$). При анализе превышения ВГН на 1000 единиц установлено, что подобные явления имели место в 3 раза чаще у пациентов из группы контроля по сравнению с группой никорандила (16% про-

тив 5%, однако степень доказательности установлена на уровне тенденции, $p=0,07$).

Анализ динамики КК-МВ выявил возможность никорандила нивелировать ишемическое повреждение миокарда при плановом ЧКВ. Так, медианный уровень КК-МВ через 24 ч после ЧКВ в группе никорандила составил 2,30 нг/мл против 2,05 нг/мл в группе контроля, $p=0,08$. При этом средняя степень прироста КК-МВ в группе никорандила была также ниже по сравнению с группой контроля (0,48 нг/мл против 1,05 нг/мл, $p=0,06$). Полученные данные соответствуют результатам других ранее опубликованных исследований никорандила [8, 12].

По результатам нашего исследования установлено, что ИМ 4а типа встречался у 8% пациентов, при этом у женщин чаще, чем у мужчин (12% против 6%). Полученные данные соответствуют исследованиям, в которых частота развития ИМ 4а типа варьирует от 5 до 30% [1, 13]. Установленный нами факт снижения первичной конечной точки (развитие ИМ 4а) в 4 раза в группе никорандила является непреложным доказательством эффекта фармакологического прекондиционирования этого препарата.

Существуют гендерные различия в оценке прогноза заболевания после перенесенного ЧКВ. В ряде работ продемонстрирован более высокий риск осложнений ЧКВ у женщин по сравнению с мужчинами [14, 15]. По результатам нашего исследования у женщин вдвое чаще встречались превышения ВГН Вч-Тр (40% против 70%, $p=0,048$), также чаще развивался ИМ 4а типа (21% против 3%, $p<0,05$). Ухудшению исходов у женщин могут способствовать такие факторы, как меньший диаметр сосудов, чем у мужчин, что повышает сложность ЧКВ и риск повреждения сосудов, а также активация эстрогеном системы свертывания и воспаления [16, 17].

Нами было продемонстрировано, что частота наступления вторичной конечной точки (ССС в течение года после ЧКВ) у женщин по сравнению с мужчинами была выше как в группе контроля (36% против 13%), так и в группе никорандила (17% против 12%). Установлена тенденция снижения частоты развития ССС в

течение года после ЧКВ и приема никорандила в течение года после ЧКВ у женщин. Нами установлено, что никорандил способен нивелировать различия в исходах после ЧКВ между мужчинами и женщинами, и этот эффект может быть обеспечен уникальным свойством препарата корректировать дисфункцию микроциркуляции миокарда, столь значимой в становлении ишемии миокарда у женщин [18].

Результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимое влияние ИМ 4а типа на повышение риска развития ССС в течение года после ЧКВ. Так, среди пациентов, имевших ССС в отдаленном периоде после ЧКВ, ИМ 4а типа был зарегистрирован в 19% случаев, в то время как пациенты без развития ССС в отдаленном периоде после ЧКВ имели частоту развития ИМ 4а типа в 4% случаев ($p=0,024$). Были определены и другие факторы, способствующие развитию ССС в течение года после ЧКВ: женский пол ($p=0,03$), количество установленных стентов ($p=0,08$). Этот факт подтверждается данными М. Zeitouni с соавт. [19], в котором установлено, что ИМ 4а типа и повреждение миокарда связаны с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий в последующие 30 дней и 1 год наблюдения после ЧКВ.

Заключение

Назначение никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в пероральной форме за 2 суток до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, в день ЧКВ – за 2 ч до операции – 20 мг и 10 мг через 6-12 ч после ЧКВ, и, начиная с следующего дня после ЧКВ – в дозе 30 мг/сут в течение месяца – по данным нашего исследования снижает риск интраоперационного ишемического повреждения миокарда и риска развития ССС в течение года после ЧКВ.

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 the PIQ-PHARMA Group of Companies, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Califf R.M., Abdelmeguid A.E., Kuntz R.E., et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:241-51. DOI:10.1016/s0735-1097(97)00506-8.
2. Lindsey J.B., Marso S.P., Pencina M., et al. Prognostic impact of periprocedural bleeding and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in unselected patients: results from the EVENT (evaluation of drug-eluting stents and ischemic events) registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1074-82. DOI:10.1016/j.jcin.2009.09.002.
3. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M., et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2012;59(1):14-21. DOI:10.1016/j.jicc.2011.08.001.
4. IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al., ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
6. Soboleva G.N., Gostishchev R.V., Rogoz A.N., et al. Nicorandil in the prevention of damage and myocardial infarction of type 4A with planned percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;5:44-51 (In Russ.) [Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., и др. Никорандил в предупреждении повреждения и инфаркта миокарда 4А типа при плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с атеросклерозом коронарных артерий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;5:44-51].
7. Jansen H., Jaensch A., Schöttker B., et al. Repeat Measurements of High Sensitivity Troponins for the Prediction of Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Established Coronary Heart Disease: An Analysis From the KAROLA Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12):e011882. DOI:10.1161/JAHA.118.011882.
8. Kawai Y., Hisamatsu K., Matsubara H. et al. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. *Eur Heart J.* 2009;30(7):765-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehp077.

9. Lee H.C., An S.G., Choi J.H., et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Circ J.* 2008;72(9):1425-9. DOI: 10.1253/circj.cj-08-0212.
10. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M., et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2012;59(1):14-21. DOI:10.1016/j.jicc.2011.08.001.
11. Yang J., Zhang J., Cui W., et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anatolian J Cardiol.* 2015;15:125-31. DOI:10.5152/akd.2014.5207.
12. Zhao X.T., Zhang C.F., Liu Q.J. Meta-analysis of Nicorandil effectiveness on myocardial protection after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):144. DOI:10.1186/s12872-019-1071-x.
13. Mironova O.Y. Myocardial infarction type 4a. *Ter Arkhiv.* 2014;9:102-7 (In Russ.) [Миронова О.Ю. Инфаркт миокарда типа 4a. *Терапевтический Архив.* 2014;9:102-7].
14. Jackson E.A., Moscucci M., Smith D.E., et al. The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J.* 2011;161:106-12e1. DOI:10.1016/j.ahj.2010.09.030.
15. Chichareon P., Modolo R., Kerkmeijer L., et al. Association of Sex With Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the GLOBAL LEADERS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;6:1-10. DOI:10.1001/jamacardio.2019.4296.
16. Cantor W.J., Miller J.M., Hellkamp A.S., et al. Role of target vessel size and body surface area on outcomes after percutaneous coronary interventions in women. *Am Heart J.* 2002;144:297-302. DOI:10.1067/mhj.2002.123318.
17. Mahajan A.M., Claessen B.E., Chandrasekhar J., et al. Outcomes by Gender and Ethnicity After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2019;123(12):1941-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.03.019.
18. Hirohata A., Yamamoto K., Hirose E., et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. *EuroIntervention.* 2014;9(9):1050-6. DOI:10.4244/EIJV9I9A178.
19. Zeitouni M., Silvain J., Guedeney P., et al.; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J.* 2018;39:1100-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehx799.

About the Authors:

Galina N. Soboleva – MD, PhD, Leading Researcher, Angiology Department, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Roman V. Gostishchev – MD, Deputy Head Physician, "Novomoskovsky" Medical Center

Anatoly N. Rogoza – PhD (biology), Head of New Diagnostic Methods Department, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Tatyana I. Kotkina – MD, PhD, Physician, Clinical Biochemistry Laboratory, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Anatoly N. Samko – MD, PhD, Head of Endovascular Diagnostic and Treatment Methods, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Yurii A. Karpov – MD, PhD, Head of Angiology Department, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Соболева Галина Николаевна – д.м.н., в.н.с., отдел ангиологии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Гостищев Роман Витальевич – зам. главного врача, медицинский центр «Новомосковский»

Рогоза Анатолий Николаевич – д.б.н., руководитель отдела новых методов диагностики, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Коткина Татьяна Ивановна – к.м.н., врач, лаборатория клинической биохимии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов лечения, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий

Юлия Петровна Скирденко*, Николай Анатольевич Николаев

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

Цель. Оценить эффективность использования алгоритма выбора антикоагулянта в профилактике осложнений фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В наблюдательном проспективном когортном исследовании 98 больных ФП при первичном обследовании определяли: уровень приверженности к лечению (по опроснику «КОП-25» оценивали приверженность к лекарственной терапии, модификации образа жизни, медицинскому сопровождению), риск пищевых взаимодействий (по опроснику, фиксирующему индивидуальные особенности рациона, влияющие на активность варфарина) и наличие мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*, т.е. данные, необходимые врачу-исследователю для определения подходящего антикоагулянта согласно алгоритму. Назначение терапии проводилось лечащим врачом. При повторном обследовании через 24 нед оценивали осложнения (геморрагические и тромбоземболические). Примененные статистические методы включали процедуры параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. За время наблюдения геморрагические осложнения были выявлены у 31,6% пациентов, а их количество оказалось сопоставимым у лиц, принимающих антиагреганты и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) ($\chi^2=1,44$; $p<0,49$, Pearson), и значительно большим у лиц, принимающих варфарин (как в сравнении с ПОАК: $\chi^2=25,08$; $p<0,000$, Pearson; так и с антиагрегантами: $\chi^2=34,32$; $p<0,000$, Pearson). Тромбоземболические осложнения были зарегистрированы у 8,16% больных, а их количество при приеме ПОАК оказалось выше, чем при приеме варфарина ($\chi^2=7,03$; $p<0,03$, Pearson). Пациенты, которые должны были по алгоритму принимать ПОАК, но в исследовании принимали варфарин, имели значительно большее количество тромбоземболических осложнений, при сопоставимом количестве геморрагических осложнений. Пациенты, которые могли по алгоритму принимать варфарин, но в исследовании принимали ПОАК, имели значительно большее количество тромбоземболических осложнений, при сопоставимом количестве геморрагических.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют потенциальную возможность сокращения осложнений, прежде всего, тромбоземболических, при подборе антикоагулянта с использованием алгоритма и уменьшения осложнений терапии, в первую очередь, варфарина, за счет исходного назначения ПОАК. Предложенный подход, заключающийся в использовании количественной оценки приверженности к лечению, и лишь при необходимости дополняемый оценкой пищевых предпочтений и/или фармакогенетического исследования, способствует оптимизации лечебного процесса.

Ключевые слова: приверженность, антикоагулянты, алгоритм, фибрилляция предсердий, варфарин, прямые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):199-205. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-16

Algorithm for the Choice of Anticoagulant for Patients with Atrial Fibrillation

Omsk State Medical University

Yulia P. Skirdenko*, Nikolai A. Nikolaev. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of the anticoagulant choice algorithm in the prevention of complications of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Patients with AF ($n=98$) were included into observational prospective study. The level of adherence to treatment, risk of food interactions and presence of *CYP2C9* and *VKORC1* genes mutations were determined at the initial examination. These indicators were necessary to specify an eligible anticoagulant according to the evaluated algorithm. Therapy was prescribed by the attending physician. Hemorrhagic and thromboembolic complications were assessed at the next examination after 24 weeks.

Results. Hemorrhagic complications were observed in 31.6% of patients during the follow-up. Their number was comparable in individuals taking antiplatelet agents and direct oral anticoagulants (DOACs) ($\chi^2=1.44$; $p<0.49$, Pearson) and significantly more in individuals taking warfarin (as compared to DOACs: $\chi^2=25.08$; $p<0.000$, Pearson; and antiplatelet agents: $\chi^2=34.32$; $p<0.000$, Pearson). Thromboembolic complications were reported in 8.16% of patients. Their number was more in patients taking DOACs than warfarin ($\chi^2=7.03$; $p<0.03$, Pearson). Patients who had to take DOACs according to the algorithm, but in the study took warfarin, demonstrated significantly greater number of thromboembolic complications, with a comparable number of hemorrhagic complications. Patients who could take warfarin according to the algorithm, but in the study took DOACs, had significantly greater number of thromboembolic complications, with a comparable number of hemorrhagic complications.

Conclusion. The results of the study demonstrated the potential for reduction in complications, especially thromboembolic, in the choice of anticoagulant using the algorithm; and reduction in complications of therapy, primarily with warfarin, due to the initial prescription of DOACs. The proposed approach, which consists in using the quantitative assessment of adherence to treatment, and only if necessary supplemented by the assessment of food preferences and/or pharmacogenetic studies, contributes to the treatment optimization.

Keywords: adherence, anticoagulants, algorithm, atrial fibrillation, warfarin, direct oral anticoagulants.

For citation: Skirdenko Y.P., Nikolaev N.A. Algorithm for the Choice of Anticoagulant for Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):199-205. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-16

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): julija-loseva1@yandex.ru

Received/Поступила: 29.07.2019

Accepted/Принята в печать: 16.08.2019

Среди целевых показателей национального проекта «Здравоохранение» одним из важнейших является снижение смертности от болезней системы кровообращения, в структуре которой к ведущим причинам относится мозговой инсульт, более чем в 20% спровоцированный фибрилляцией предсердий. Рекомендации российских и зарубежных кардиологических сообществ [1-5] постулируют необходимость назначения антикоагулянтов больным фибрилляцией предсердий (ФП), имеющим высокий риск развития инсульта и системной эмболии. Вместе с тем результаты крупных международных регистров [6-8] свидетельствуют о том, что в среднем частота назначения антикоагулянтов составляет 50-60%, тогда как в 25-30% случаев назначаются антиагреганты, а от 6% до 20% пациентов остаются без антитромботической терапии. Частота назначения антикоагулянтов в России и за рубежом схожи, так, по данным регистра ORBIT-AF [9] предпочтение врача (47,7%), отказ или предпочтение пациента (21,1%) и эпизод состоявшегося кровотечения (20,2%) были основными причинами отсутствия антикоагулянтов в лечении.

Действующие рекомендации по ведению больных с ФП поддерживают приоритетный выбор прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [1-4], тогда как применение варфарина рекомендовано при хорошем контроле международного нормализованного отношения у пациентов, которые уже получают данный препарат. Для оценки вероятности достижения оптимальной антикоагуляции при терапии антагонистами витамина К до начала их приема была разработана шкала SAMe-TT₂R₂, которая, однако, не учитывает пси-

хосоциальные особенности пациента [10]. Тем не менее, в настоящее время, варфарин остается наиболее применяемым антикоагулянтом в России, что в первую очередь объяснимо меньшими по сравнению с ПОАК затратами на его применение со стороны пациента [11].

Экономическое обоснование более широкого использования ПОАК является немаловажной задачей будущих исследований [12], поскольку количество российских пациентов, нуждающихся в терапии антикоагулянтами, составляет около 1,2 млн человек [13]. К тому же ПОАК входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов 2019 г., и могут быть предоставлены пациенту по решению врачебной комиссии на льготных условиях. Пока не существует утвержденных алгоритмов индивидуализированного выбора антикоагулянта для конкретного больного, равно как и эффективных методов управления приверженностью пациента. Кроме того, не разработаны меры социальной поддержки пациентов, прием варфарина которыми невозможен из-за их индивидуальных особенностей. Учитывая имеющиеся данные доказательной медицины и социальные реалии в настоящее время целесообразно обсуждать дифференцированный подход к выбору антикоагулянта, который зависит от целого комплекса клинических факторов [14].

В 2018 г. нами было выполнено исследование [15], данные которого позволили структурировать последовательность действий, и разработать на их основе алгоритм выбора антикоагулянта у больных ФП (рис. 1).

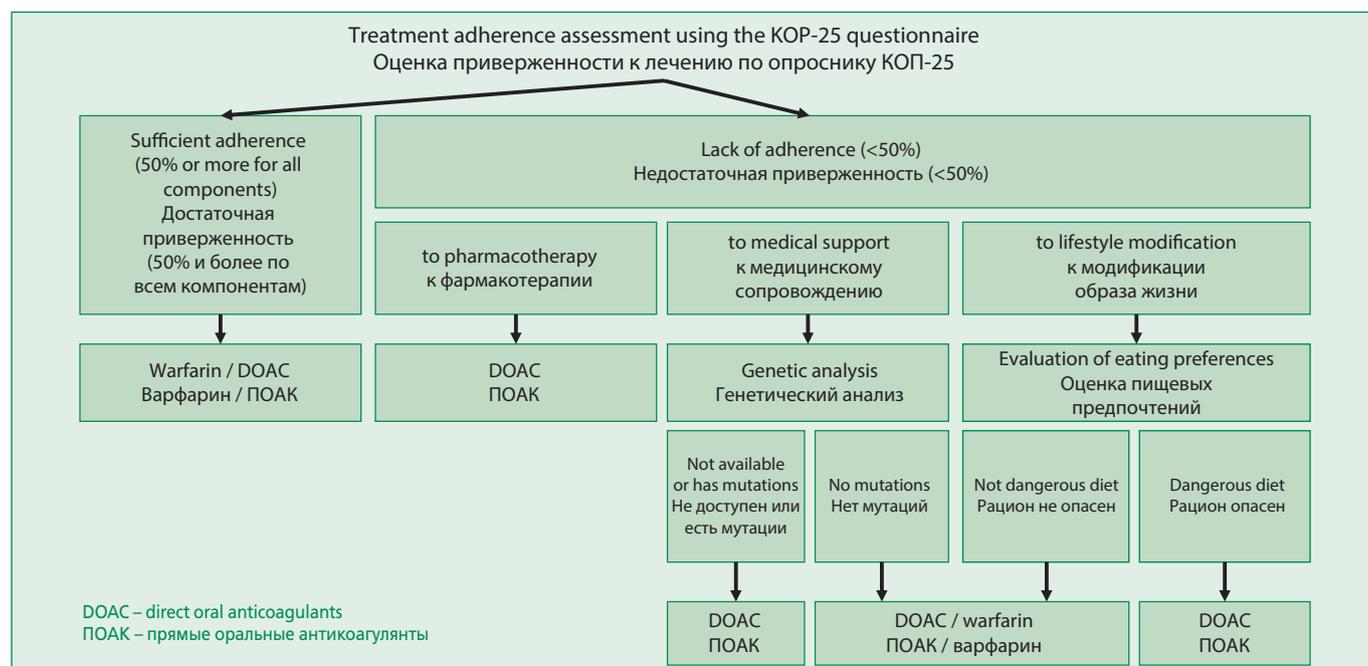


Figure 1. Algorithm for the choice of anticoagulant in patients with atrial fibrillation

Рисунок 1. Алгоритм выбора антикоагулянта у больных фибрилляцией предсердий

Для выбора антикоагулянта следует количественно оценить приверженность к лечению, и при достаточной приверженности к лечению по всем контролируемым параметрам (приверженность к лекарственной терапии, к медицинскому сопровождению, к модификации образа жизни) больному ФП может быть назначен любой антикоагулянт (варфарин, либо ПОАК). Больным ФП с недостаточной приверженностью к лекарственной терапии необходимо воздержаться от применения варфарина. Сложилось мнение, что назначение ПОАК при недостаточной приверженности к лекарственной терапии (учитывая короткий период полувыведения препаратов) должно повышать риск неэффективности терапии. Однако выявленное ранее повышение частоты развития тромбоемболических осложнений (ТЭО) у принимающих варфарин респондентов с низкой приверженностью к лекарственной терапии при отсутствии такой связи у респондентов, принимавших ПОАК, обосновывает решение в пользу отказа от варфарина у всех лиц, демонстрирующих недостаточную приверженность к лекарственной терапии в пользу приема ПОАК [16].

Больным ФП с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению следует предпочесть ПОАК, или перед назначением варфарина убедиться в отсутствии клинически значимых мутаций генов, обеспечивающих его активность (*CYP2C9*, *VKORC1*).

У больных ФП с недостаточной приверженностью к модификации образа жизни следует воздержаться от назначения варфарина или дополнительно оценить пищевые предпочтения. При выявлении в рационе значительного употребления продуктов, потенциально взаимодействующих с варфарином, таким больным следует назначать ПОАК.

Разработанный алгоритм основан на выявленных рисках терапии антикоагулянтами в ранее проведенных исследованиях. Поскольку в условиях реальной клинической практики (РКП) в Российской Федерации сплошное назначение ПОАК как препаратов первой линии на данный момент не представляется возможным, последовательный поиск факторов риска терапии и основанный на этом выбор антикоагулянта (в том числе и варфарина) может минимизировать риски и повысить эффективность антикоагулянтной терапии у больных ФП.

Цель исследования: оценить эффективность использования алгоритма выбора антикоагулянта в профилактике тромбоемболических и геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

На клинических базах Омского государственного медицинского университета выполнено наблюдательное проспективное когортное исследование, объектом

которого стали 98 больных ФП, предметом – факторы риска и предикторы эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии больных ФП. Выборка сформирована из 1036 пациентов, госпитализированных по поводу ФП в отделения кардиологического профиля в 2018 г. Критерии включения: возраст от 18 лет; наличие добровольного информированного согласия; установленный методами инструментальной диагностики диагноз ФП; высокий риск ТЭО (≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$), свободное владение русским языком.

В исследование не включали лиц с умеренно выраженным и тяжелым митральным стенозом и/или протезированными клапанами, с тиреотоксикозом, перенесших инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование, а также имеющих противопоказания к применению либо непереносимость препаратов, изучаемых в исследовании.

Всего в исследование включено 98 респондентов (45 мужчин в возрасте $64,3 \pm 10,01$ лет и 53 женщины в возрасте $66,3 \pm 8,18$ лет). Размер выборки рассчитывали по R. Lehr при доверительной вероятности 95% [17].

Всех участников исследования исходно обследовали в условиях кардиологического стационара, и повторно не ранее чем через 24 нед – в амбулаторном режиме. При первичном обследовании определяли: уровень приверженности, уровень риска пищевых взаимодействий и наличие мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*, необходимых для определения подходящего антикоагулянта согласно алгоритму.

Приверженность к лечению рассчитывали по рекомендованному Российским научным медицинским обществом терапевтов опроснику количественной оценки приверженности «КОП-25» [18]. Оценивали показатели: приверженность к лекарственной терапии, приверженность к модификации образа жизни и приверженность к медицинскому сопровождению. Приверженность в интервале 50-100% интерпретировали как достаточную, менее 50% – как недостаточную.

Потенциально значимые пищевые предпочтения изучали с использованием опросника, выявляющего индивидуальные особенности рациона, влияющие на активность варфарина [19]. В опроснике учитывались объем и кратность употребления пищевых продуктов, повышающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы и, напротив, способствующих ее снижению (ананас, виноград, грейпфрут, клюква, лук, льняное масло, папайя, петрушка, сельдерей, чай зеленый, черника, чеснок, анис, гвоздика, имбирь, куркума, перец красный, арника, гинкго, донник, дягиль, каштан конский, клевер, пассифлора, пустырник, ромашка, солодка, шалфей, алкоголь, бамиа, бобы, горох, ка-

пуста, кофе, майонез, маргарин, огурцы, одуванчик, печень, петрушка, ревень, салат листовой, свекла, сельдерей, слива, соя, спаржа, томаты, тыква, цикорий, шпинат, барбарис, женьшень, зверобой, люцерна, подорожник). Как фактор риска терапии варфарином расценивали 120 и более набранных баллов.

Медико-генетическое исследование проводили с использованием тест-системы для выявления полиморфизмов в геноме человека методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ Литех). Определяли носительство полиморфных аллелей *Arg144Cys*, *CYP2C9*2* и *lie359Leu*, *CYP2C9*3* гена *CYP2C9*; а также *C+1173T*, *G+3673A*, *G3730A* гена *VKORC1*. Наличие полиморфных аллелей расценивали как фактор риска. Исследование материала выполняли на базе ЦНИЛ Омского государственного медицинского университета.

Оптимальный (согласно алгоритму) антикоагулянт определял исследователь, но назначение терапии (в том числе, антикоагулянтной) проводилось лечащим врачом в рутинном режиме.

При повторном обследовании фиксировали геморрагические и тромбэмболические осложнения, их характер, а также изменения терапии, произошедшие за период исследования. Геморрагические осложнения классифицировали как «большие», «клинически значимые» и «малые» в соответствии с критериями, принятыми в регистре больных с ФП GARFIELD [20].

Значения количественных признаков приведены в тексте как среднее выборочное и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Примененные статистические методы включали процедуры параметрической (Student's *t*-test) и непараметрической (Mann-Whitney, Pearson, Wald-Wolfowitz, Kolmogorov-Smirnov) статистики. Во всех случаях предпочтение отдавали наиболее чувствительному критерию. Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программах пакетах Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, имели высокий риск ТЭО (критерий включения) и низкий риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (однако этот параметр не являлся критерием отбора). У 5,1% респондентов зарегистрирована впервые выявленная форма ФП, у 39,8% – пароксизмальная, у 34,7% – персистирующая, у 20,4% – постоянная. Тяжесть симптомов EHRA распределилась следующим образом: EHRA I «Симптомов нет» – 10,2%, EHRA II «Легкие симптомы» – 37,8%, EHRA III «Выраженные симптомы» – 48,9%, EHRA IV – «Инвалидизирующие симптомы» – 3,1%.

Подвыборки респондентов, принимающих варфарин и ПОАК, оказались сопоставимы по полу, возрасту, частоте встречаемости стенокардии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Однако у респондентов, принимающих варфарин, чаще регистрировались ожирение и сахарный диабет, реже – постинфарктный кардиосклероз (табл. 1).

Из 98 респондентов 32 принимали антиагреганты, 40 – варфарин, 26 – ПОАК. Согласно алгоритму могли принимать варфарин 66 человек, должны были принимать ПОАК 32 человека. Следует отметить, что в условиях РКП не все пациенты получали антитромботическую терапию, адекватную современным доказательным подходам. Несмотря на то, что не рекомендуется использование антиагрегантов или их комбинации для профилактики ТЭО при ФП при отсутствии специальных показаний [1], в РКП они продолжают назначаться, что подтверждается и международными регистрами.

На контрольном визите ряд пациентов сменили терапию (самостоятельно или по назначению врача). Спектр модификации антитромботической терапии в исследовании представлен в табл. 2.

За время наблюдения геморрагические осложнения выявлены у 31 респондента, что составило 31,6%

Table 1. Clinical characteristics of study participants

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования

Параметр	Варфарин (n=40)	ПОАК (n=26)	Статистический анализ
Пол: Мужчины, n (%)	20 (50)	11 (42,3)	$\chi^2=3,15$; $p<0,2$; Pearson
Женщины, n (%)	20 (50)	14 (57,7)	$\chi^2=2,31$; $p<0,3$; Pearson
Возраст, лет	63,9 \pm 9,1 лет	66,9 \pm 7,7 лет	$p=0,51$; Wald-Wolfowitz
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	6 (15)	6 (23,1)	$\chi^2=6,39$; $p<0,04$; Pearson
Стенокардия, n (%)	28 (70)	19 (73,1)	$\chi^2=0,29$; $p<0,86$; Pearson
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (87,5)	23 (88,5)	$\chi^2=0,025$; $p<0,98$; Pearson
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	40 (100)	26 (100)	$\chi^2=0$; $p<1,0$; Pearson
Сахарный диабет, n (%)	11 (27,5)	5 (19,2)	$\chi^2=8,07$; $p<0,01$; Pearson
Ожирение, n (%)	26 (65)	12 (46,2)	$\chi^2=17,21$; $p<0,000$; Pearson
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты			

Table 2. Modification of antithrombotic therapy of respondents during the study period

Таблица 2. Модификация антитромботической терапии респондентов в период исследования

Антитромботическая терапия	Первый визит	Повторный визит	Статистический анализ
Отсутствует, n (%)	0	7 (7,1)	$\chi^2=15,9$; $p<0,000$, Pearson
Антиагреганты, n (%)	32 (32,7)	35 (35,7)	$\chi^2=0,6$; $p<0,75$, Pearson
Варфарин, n (%)	40 (40,8)	43 (43,9)	$\chi^2=0,5$; $p<0,78$, Pearson
ПОАК, n (%)	26 (26,5)	13 (13,3)	$\chi^2=29,5$; $p<0,000$, Pearson

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Table 3. Complications in patients taking warfarin

Таблица 3. Осложнения у пациентов, принимающих варфарин

Осложнения	В РКП: варфарин	В РКП: варфарин	Статистический анализ
	По алгоритму: варфарин (n=26)	По алгоритму: ПОАК (n=14)	
Геморрагические, n (%)	11 (42,3)	7 (50)	$\chi^2=2,7$; $p<0,26$, Pearson
Тромбоэмболические, n (%)	0 (0)	3 (11,5)	$\chi^2=25,9$; $p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Table 4. Complications in patients taking direct oral anticoagulants

Таблица 4. Осложнения у пациентов, принимающих ПОАК

Осложнения	В РКП: ПОАК	В РКП: ПОАК	Статистический анализ
	По алгоритму: ПОАК (n=9)	По алгоритму: варфарин (n=17)	
Геморрагические, n (%)	2 (22,2)	5 (29,4)	$\chi^2=3,9$; $p<0,14$, Pearson
Тромбоэмболические, n (%)	2 (22,2)	2 (11,8)	$\chi^2=20,6$; $p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

выборки. Все кровотечения относились к категории «малые». 19,3% геморрагий произошли на фоне приема антиагрегантов (6 человек, или 18,8% лиц, принимающих антиагреганты), 58,1% – на фоне приема варфарина (18 человек, или 45% лиц, принимающих варфарин), 22,6% – на фоне приема ПОАК (7 человек, или 26,9% лиц, принимающих ПОАК). Количество развившихся кровотечений оказалось сопоставимо у лиц принимающих антиагреганты и ПОАК ($\chi^2=1,44$; $p<0,49$, Pearson), и значительно большее у лиц, принимающих варфарин (как в сравнении с ПОАК: $\chi^2=25,08$; $p<0,000$, Pearson; так и с антиагрегантами: $\chi^2=34,32$; $p<0,000$, Pearson).

ТЭО зарегистрированы у 8 респондентов, что составило 8,16% выборки, 2 из которых оказались летальными (1 – на фоне ПОАК, 1 – на фоне варфарина). На фоне приема антиагрегантов произошли 12,5% тромбоэмболий (1 человек или 3,1% лиц, принимающих антиагреганты), 37,5% – на фоне приема варфарина (3 человека или 7,5% лиц, принимающих варфарин), 50% – на фоне приема ПОАК (4 человека или 15,4% лиц, принимающих ПОАК). Количество ТЭО на ПОАК оказалось выше, чем на варфарине ($\chi^2=7,03$; $p<0,03$, Pearson). Показатели ТЭО, вероятно, объясняются как размером выборки и длительностью наблюдения, так и произвольным назначением

в РКП антиагрегантов пациентам меньшего риска ТЭО.

При сравнении исходов в группе лиц, принимавших варфарин, оказалось, что пациенты, которые должны по алгоритму принимать ПОАК, имели значимо большее количество ТЭО при сопоставимом количестве геморрагических осложнений (табл. 3)

Анализ осложнений в группе лиц, принимавших ПОАК, показал, что пациенты, которые могли по алгоритму принимать варфарин, имели значимо большее количество тромбоэмболических осложнений при сопоставимом количестве геморрагических (табл. 4).

Распределение назначенных в РКП препаратов и осложнения их приема в группе лиц, которым по алгоритму было возможно назначение варфарина, представлено в табл. 5. Сравнительный анализ с группой пациентов, принимающих антиагреганты, не проводили в виду нецелесообразности их приема согласно клиническим рекомендациям.

Анализ исходов у респондентов, которым согласно алгоритму необходим прием ПОАК, показал, что прием варфарина в этой группе значимо повышает количество как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений (табл. 6).

Отметим, что удобство использования алгоритма в условиях РКП подтверждается его простотой и нетрудоемкостью: так, только одна оценка привержен-

Table 5. Outcomes of therapy in real practice in patients for whom warfarin can be prescribed by the algorithm
Таблица 5. Исходы терапии в РКП у лиц, которым по алгоритму возможно назначение варфарина (n=66)

Осложнения	Антиагреганты (n=23)	Варфарин (n=26)	ПОАК (n=17)	Статистический анализ
Геморрагические, n (%)	3 (13,04)	11 (42,3)	5 (29,4)	$\chi^2=12,7$; $p<0,002$, Pearson
Тромбоэмболические, n (%)	1 (4,3)	0 (0)	2 (11,8)	$\chi^2=26,6$; $p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Table 6. Outcomes of therapy in real practice in patients who, according to the algorithm, need direct oral anticoagulants
Таблица 6. Исходы терапии в РКП у лиц, которым по алгоритму необходимо назначение ПОАК (n=32)

Осложнения	Антиагреганты (n=9)	Варфарин (n=14)	ПОАК (n=9)	Статистический анализ
Геморрагические, n (%)	3 (30)	7 (50)	2 (22,2)	$\chi^2=78,3$; $p<0,000$, Pearson
Тромбоэмболические, n (%)	0 (0)	4 (28,6)	1 (11,1)	$\chi^2=62,1$; $p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ности позволила осуществить выбор антикоагулянта у 89 респондентов (90,8%), и лишь 6 пациентам (6,1%) дополнительно потребовалось изучение особенностей питания, а в таком дорогостоящем исследовании, как фармакогенетическое, нуждались три респондента (3,1%).

Обсуждение

Прежде всего, вызывает тревогу выявленный в исследовании результат спонтанной смены антикоагулянтной терапии у больных, которым при первом визите лечащим врачом был назначен ПОАК – половина пациентов к 24 нед исследования отказались от их приема, при этом основными мотивами стали затраты на лечение и случаи «малых» кровотечений. Это еще раз подчеркивает важность адекватного выбора антикоагулянта на старте терапии.

Полученные в исследовании данные о количестве геморрагических осложнений антитромботической терапии несколько выше большинства литературных, что объясняется сплошным учетом всех, в том числе, и клинически малозначимых кровотечений (десневые, небильные носовые и т.д.), которые выявляли и учитывали целенаправленно, так как, несмотря на то, что, согласно клиническим рекомендациям, такие кровотечения, не должны приводить к отмене (или замене) антикоагулянта, в РКП их наличие часто приводит к коррекции терапии либо врачом, либо самим пациентом. Данные кровотечения не опасны для жизни больного, но значительно снижали приверженность к терапии.

Результаты исследования демонстрируют реальную возможность при использовании алгоритма подбора антикоагулянта сократить, прежде всего, ТЭО. Указанный эффект принципиально важен, поскольку в структуре летальных и инвалидизирующих осложнений антикоагулянтной терапии у больных ФП преобладают именно ТЭО.

Оказалось, что прием ПОАК в группе пациентов, которым согласно алгоритму было возможно назначение варфарина, уменьшал геморрагические осложнения, однако повышал ТЭО. Прием варфарина в группе пациентов, которым был показан ПОАК, значительно повышал количество как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Эти данные свидетельствуют о потенциальной способности к уменьшению осложнений терапии, прежде всего, варфарином, за счет исходного назначения ПОАК согласно алгоритму.

Первый сравнительный анализ способа выбора антикоагулянта, представленный в настоящем исследовании, показал различия в исходах терапии, подобранной рутинно в РКП и по алгоритму (суррогатно выделенные пациенты с совпавшей терапией в РКП и по алгоритму), прежде всего в меньшем количестве развития ТЭО. Оказалось, что варфарин более опасен в отношении развития геморрагических осложнений, однако следует учитывать, что все они относились к «малым» кровотечениям. В то же время обоснованный выбор лиц, которым необходим прием только ПОАК, и лиц, которым можно принимать варфарин, позволил уменьшить частоту ТЭО. Таким образом, представленные результаты продемонстрировали возможность улучшения прогноза больных ФП за счет использования такого клинически простого инструмента, как алгоритм выбора антикоагулянта на основе оценки приверженности, при необходимости дополняемого оценкой рациона и генетического статуса.

Ограничениями исследования авторы считают небольшой объем выборки, обусловивший недостаточную мощность статистического анализа (невозможность использования многофакторного дисперсионного анализа типа ANOVA/MANOVA), кратковременный период наблюдения, а также исключение возможности вмешательства исследователя в назначение и коррекцию антикоагулянтной терапии.

Заключение

Предложенный подход, основанный на использовании количественной оценки приверженности к лечению, и в качестве первичного скринингового метода оценки рисков терапии антикоагулянтами у больных ФП, и лишь при необходимости дополняемый методами оценки пищевых предпочтений и фармакогенетического исследования, оптимизирует лечебный процесс, в первую очередь – за счет минимизации рисков жизнеугрожающих и летальных осложнений. Внедрение такого подхода в РКП требует расширения исследований для оптимизации как клинической, так и экономической эффективности терапии. При этом су-

ществует потребность в масштабных, интервенционных исследованиях, посвященных сравнительной оценке рутинного подхода к выбору антикоагулянта и использование алгоритма, учитывающего особенности приверженности, пищевых предпочтений и генетических особенностей.

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

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

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian Clinical Recommendations (2017) [cited by Jul 07, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские клинические рекомендации (2017) [цитировано 10.07.2019]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf].
2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
3. Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B., et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014;30(10):1114-30. DOI:10.1016/j.cjca.2014.08.001.
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. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
6. Sorensen R., Gislason G., Torp-Pedersen Ch., et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open.* 2013;3:e002758. DOI:10.1136/bmjopen-2013-002758.
7. Boriani G., Proietti M., Lip G.Y.H., et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 european patients with atrial fibrillation: a report from the euroobservational research programme on atrial fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace.* 2018;20(5):747-57. DOI:10.1093/europace/eux30.
8. Lip G., Bassand J.P., Fitzmaurice D., et al. Inappropriate utilization of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: the global anticoagulant registry in the field (GARFIELD) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):670.
9. O'Brien E.C., Simon D.N., Allen L.A., et al. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;168(4):487-94. DOI:10.1016/j.ahj.2014.07.002.
10. Lip G.Y., Haguenoer K., Saint-Etienne C., et al. Relationship of the SAMeTT(2)R(2) score to poor quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2014;146:719-26. DOI:10.1378/chest.13-2976.
11. Albert N.M. Use of novel anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications. *Heart Lung.* 2014;43:48-59. DOI:10.1016/j.hrtlng.2013.10.014.
12. Bockeria O.L., Kopalani T.I. Can we abandon warfarin? *Annals of Arrhythmology.* 2016;13(2):87-95 (In Russ.) [Бокерия О.Л., Копалиани Т.И. Откажемся ли мы от варфарина? *Анналы Аритмологии.* 2016;13(2):87-95]. DOI:10.15275/annaritm.2016.2.4.
13. Rudakova A.V. Analysis of the influence of thromboembolic complications prevention with oral anticoagulants on budget in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(3):267-71 (In Russ.) [Рудакова А.В. Анализ влияния на бюджет профилактики тромбоэмболических осложнений пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(3):267-71]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-267-271.
14. Bunin Y.A., Miklishanskaya S.V. Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):465-70 (In Russ.) [Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. Клиническое значение новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(4):465-70]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470.
15. Skirdenko 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.) [Скирденко 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.
16. Skirdenko Y.P., Nikolayev N.A. Contribution of anticoagulant therapy adherence to the risk of complications of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(2):64-9 (In Russ.) [Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;(2):64-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-2-64-69.
17. Lehr R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crudesample size estimates. *Statistics in Medicine.* 1992;11:1099-102.
18. Nikolayev N.A., Martynov A.I., Drapkina O.M., et al. The first Russian consensus on the quantitative-assessment of the adherence to treatment. *Therapy.* 2018; 5:11-32 (In Russ.) [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М., и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению (одобрен XII Национальным конгрессом терапевтов - Москва, 22-24 ноября 2017 г.). *Терапия.* 2018;5:11-32]. DOI:10.18565/Therapy.2018; 5 [23]:11-32.
19. Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P., Livzan M.A., et al. Clinically important dietary preferences: evaluation, analysis, interpretation. *Farmateka.* 2018;9:85-8 (In Russ.) [Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А., и др. Клинически значимые пищевые предпочтения: оценка, анализ, интерпретация. *Фарматека.* 2018;9:85-88]. DOI:10.18565/pharmateka.2018.9.85-88.
20. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P., et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J.* 2012;163(1):13-19.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2011.09.09.011.

About the Authors:

Yulia P. Skirdenko – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University
Nikolai A. Nikolayev – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University

Сведения об авторах:

Скирденко Юлия Петровна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, Омский государственный медицинский университет
Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, Омский государственный медицинский университет

Клинический профиль и медикаментозная терапия амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией

Надежда Владимировна Изможерова*, Артем Анатольевич Попов,
Виктор Михайлович Бахтин, Мураз Акбар оглы Шамбатов

Уральский государственный медицинский университет
Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Цель. Изучить клинический профиль и особенности антигипертензивной терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ), наблюдающихся в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения.

Материал и методы. Обследованы 140 пациентов с АГ, проведено анкетирование и антропометрия. Артериальное давление (АД) измерено на обеих руках, а затем еще дважды на руке с большим значением, рассчитано среднее значение по трем измерениям. Результаты исследований получены из амбулаторных карт.

Результаты. Выборка включала 100 (71,4%) женщин и 40 (28,6%) мужчин. Медиана систолического АД при первом измерении составила 140,0 мм рт.ст. (130,0;150,0), среднего из трех измерений – 138,0 мм рт.ст. (127,0;150,0) ($p < 0,001$), медиана диастолического АД при первом измерении – 83,0 мм рт.ст. (80,0;90,0), его среднего значения – 82,0 мм рт.ст. (78,0;88,0) ($p < 0,001$). Первая степень АГ выявлена у 11,4% пациентов, вторая – у 35,7%, третья – у 52,9%. АГ без поражения органов-мишеней выявлена у 26,4% пациентов, бессимптомное поражение – у 12,1% человек, ассоциированные клинические состояния – у 61,4%. Ко 2 категории риска отнесено 13,6% человек, к 3 – 24,3%, к 4 – 62,1%. У каждого третьего пациента выявлялись признаки гипертрофии миокарда, Корнельский индекс – чаще, чем индекс Соколова-Лайона ($p = 0,006$). Хроническая болезнь почек выявлена у 65,1% пациентов. Стадия C_2 диагностирована у 44,0%, C_{3A} – у 13,8%, C_{3B} – у 6,5%, C_4 – у 1,8%. Антигипертензивную терапию получали 97,9% пациентов, из них 127 человек принимали препараты ежедневно, а 10 – по потребности. Монотерапия проводилась у 14,3% обследованных, комбинированная терапия – у 83,6%. По результатам первого измерения целевые значения АД достигнуты у 59 пациентов (42,1%), по средним значениям – у 71 (50,7%) ($p = 0,002$). Показания к назначению статинов выявлены у 86,4% пациентов, их получали 56,2% имевших показания и 21,1% не имевших ($p = 0,006$). Показания к назначению антиагрегантов выявлены у 56,4% пациентов, их получали 58,2% имевших и 23,0% не имевших показания ($p < 0,001$).

Заключение. Расчет скорости клубочковой фильтрации и амплитудных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка позволяет без дополнительных расходов диагностировать субклинические поражения органов-мишеней на амбулаторном приеме. Соответствие проводимой АГТ современным рекомендациям позволяет достичь целевых показателей АД в условиях реальной практики. Соблюдение правил измерения АД позволяет адекватно оценивать эффективность антигипертензивной терапии. Значительная доля амбулаторных пациентов с АГ имеют очень высокий риск, что требует проведения гипохлипидемической и антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поражение органов-мишеней, целевой уровень артериального давления, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, профилактика.

Для цитирования: Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М., Шамбатов М.А. Клинический профиль и медикаментозная терапия амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):206-212. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-04

Clinical profile and drug therapy of outpatients with arterial hypertension

Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Victor M. Bakhtin, Muraz A. Shambatov
Urals State Medical University
Repina ul. 3, Yekaterinburg, 620028 Russia

Aim. To study clinical profile and antihypertensive treatment features in outpatients observed in ambulatory facilities.

Material and methods. 140 arterial hypertension (AH) outpatients were examined, questioning and anthropometry were performed. Blood pressure (BP) was measured on both hands, then twice on the hand with larger value, the medium value was calculated. Tests results were obtained from outpatient cards.

Results. The sampling included 100 (71.4%) females and 40 (28.6%) males. Median of systolic BP at first measurement was 140.0 mm Hg (130.0;150.0), mean value of three BP measurements was 138.0 mm Hg (127.0;150.0) ($p < 0.001$); median diastolic BP at first measurement was 83.0 mm Hg (80.0;90.0), mean BP value was 82.0 mm Hg (78.0;88.0) ($p < 0.001$). Grade 1 AH was identified in 11.4% of patients, Grade 2 – in 35.7%, Grade 3 in 52.9%. No target organ damage was found in 26.4% of AH patients, asymptomatic target organ damage was diagnosed in 26.4%, and 61.4% had associated clinical conditions. Cardiovascular event risk was assessed as moderate in 13.6%, high – in 24.3% and very high – in 62.1% of patients. Every third patient had myocardial hypertrophy signs; Cornell index was detected more often than Sokolov-Layon index ($p = 0.006$). Chronic kidney disease was diagnosed in 65.1% of patients: 44.0% of them had stage C_2 , 13.8% – stage C_{3A} , 6.5% – stage C_{3B} , and 1.8% – stage C_4 . 97.9% of AH patients received antihypertensive treatment. Daily medication consumption was reported by 127 people, and 10 patients reported taking medication as needed. Monotherapy was prescribed in 14.3% of patients; combined treatment was performed in 83.6% people. BP target value was achieved in 59 patients (42.1%) at first measurement results and in 71 (50.7%) ones at calculated mean value ($p = 0.002$). Indications for statin use were identified in 86.4% of patients. Statins were administered in 56.2% patients having indications and in 21.1% of subjects without indications ($p = 0.006$). Indications for antiplatelet therapy use were identified in 56.4% of patients. Antiplatelet treatment was administered in 58.2% of patients with indications and in 23.0% of subjects without indications ($p < 0.001$).

Conclusion. Glomerular filtration rate and left ventricular myocardial hypertrophy amplitude criteria calculation allow to diagnose subclinical target organ damage in outpatients at physician visit without additional costs. Compliance with the current antihypertensive therapy guidelines allows to achieve target BP in current practice. Compliance with the BP measuring rules allows to adequately assess the effectiveness of antihypertensive therapy. A significant proportion of AH outpatients have a very high cardiovascular risk, which requires lipid-lowering and antiplatelet therapy.

Keywords: arterial hypertension, target organ damage, blood pressure target value, antihypertensive therapy, pharmacotherapy, prevention.

For citation: Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M., Shambatov M.A. Clinical profile and drug therapy of outpatients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):206-212. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-04

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

Received/Поступила: 18.07.2019

Accepted/Принята в печать: 09.01.2020

Рациональный подбор препаратов имеет первостепенное значение для эффективной антигипертензивной терапии (АГТ). Несмотря на достаточную информированность врачей и пациентов, увеличение доли лиц, получающих АГТ, ее эффективность в реальной практике находится на уровне 22-50% [1-5]. Соблюдение врачами современных рекомендаций способствует более частому достижению целевого уровня артериального давления (АД) [2,5].

Результаты эпидемиологических исследований [6,7] показывают отчетливые изменения структуры АГТ с 2008-2010 гг. в сторону более частого назначения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ) как препаратов с выраженным кардиопротективным эффектом. Создано достаточно регистров больных артериальной гипертензией (АГ) [6,8], однако особую ценность представляют исследования АГТ в условиях реальной клинической практики, которые наиболее полно характеризуют наблюдаемый контингент пациентов. Оценка действительной структуры врачебных назначений важна для совершенствования помощи больным АГ.

Цель исследования: изучить клинический профиль и особенности АГТ пациентов с артериальной гипертензией, наблюдающихся в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения.

Материал и методы

В одномоментное исследование включено 140 пациентов с АГ, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения г. Екатеринбурга. Критерии включения: установленный диагноз АГ (систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст.) и наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом УГМУ на заседании №5 от 18.05.2018 г.

Респонденты были опрошены с помощью анкет, включающих анамнез и оценку особенностей медикаментозной терапии, проведена антропометрия. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: (масса [кг])/(рост [м])². Окружность талии определялась с помощью сантиметровой ленты на середине

расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей.

Уровень АД определялся в соответствии с международными правилами [9]. Сравнивался уровень АД при однократном измерении и средний из трех измерений. Оценивалась эффективность АГТ в зависимости от соблюдения правил измерения АД. Данные лабораторных и инструментальных исследований были получены из амбулаторных карт. При анализе ЭКГ рассчитаны индекс Соколова-Лайона (наибольший из зубцов RV5 или RV6+SV1) и Корнельский индекс (RaVL+SV3).

Обработка осуществлялась с помощью пакета Statistica 13.0 (Statsoft Inc., США). Проверка нормальности распределения признаков в выборке проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова в модификации Лиллиефорса при уровне значимости $p < 0,05$. С учетом того, что распределение данных не соответствовало нормальному закону, параметры были представлены как медиана и межквартильный интервал (25%;75%). Использованы непараметрические методы, значимость различий оценивалась для несвязанных параметров с помощью критерия Манна-Уитни, для связанных – критерия Вилкоксона, для частот встречаемости – с помощью двустороннего точного критерия Фишера, χ^2 Пирсона, а для связанных показателей – χ^2 Мак-Немара. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выборка включала 100 (71,4%) женщин и 40 (28,6%) мужчин. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Систолическое и диастолическое АД при однократном измерении были выше среднего из трех измерений ($p < 0,001$ в обоих случаях, тест Вилкоксона).

Первая степень АГ выявлена у 16 (11,4%) пациентов, 2 – у 50 (35,7%), 3 – у 74 (52,9%). АГ без поражения органов мишеней (ПОМ) выявлена у 37 (26,4%) пациентов, бессимптомное ПОМ – у 17 (12,1%) человек, ассоциированные клинические состояния – у 86 (61,4%). Ко 2 категории риска отнесено

Table 1. General characteristics of the sample

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Параметр	Вся выборка (n=140)	Мужчины (n=40)	Женщины (n=100)	p*
Возраст, годы	68 (60; 75,5)	64 (55,5; 73,5)	69 (61; 76)	0,055
Окружность талии, см	92,0 (82,0; 102,0)	92,5 (79,0; 103,5)	90,5 (83,5; 102,5)	0,763
ИМТ, кг/м ²	30,0 (26,2; 34,0)	28,0 (25,6; 31,5)	30,8 (26,4; 34,5)	0,021*
САД при первом измерении, мм рт.ст.	140,0 (130,0; 150,0)	130,0 (125,0; 148,0)	140,0 (130,0; 153,0)	0,044*
ДАД при первом измерении, мм рт.ст.	83,0 (80,0; 90,0)	82,0 (78,0; 85,0)	83,0 (80,0; 90,0)	0,136
Среднее САД, мм рт.ст.	138,0 (127,0; 150,0)	131,0 (124,0; 142,0)	140,0 (130,0; 151,0)	0,020*
Среднее ДАД, мм рт.ст.	82,0 (78,0; 88,0)	82,0 (78,0; 86,0)	82,0 (78,0; 90,0)	0,232

Данные представлены в виде Me (25%; 75%)
*Статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами (тест Манна-Уитни)
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 2. Frequency of detection of cardiovascular risk factors

Таблица 2. Частота выявления факторов кардиоваскулярного риска

Факторы риска [6]	Вся выборка (n=140)	Мужчины (n=40)	Женщины (n=100)	p*
Немодифицируемые				
Возраст ≥55 у мужчин и ≥65 у женщин, %	72,9	77,5	71,0	0,318
Семейный анамнез АГ, n=130 ^a , %	70,0	65,8	71,7	0,532
Семейный анамнез раннего ОИМ (<65 лет у женщин и 55 лет у мужчин), n=122 ^a , %	8,2	15,2	6,9	0,172
Семейный анамнез раннего ОНМК (<65 лет у женщин и 55 лет у мужчин), n=120 ^a , %	9,2	14,3	5,8	0,148
Модифицируемые				
Курение, %	11,4	22,5	7,0	0,016
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²), %	50,0	35,0	56,0	0,039
Абдоминальное ожирение (окружность талии ≥88 см у женщин и 102 у мужчин), %	52,9	30,0	62,0	<0,001
Высокая гликемия натощак, %	6,4	5,0	7,0	1,000
Нарушение толерантности к глюкозе, %	13,6	13,2	14,1	1,000
СД 1 типа, %	1,4	2,5	1,0	0,491
СД 2 типа, %	32,9	20,0	38,0	0,047
Дислипидемия любого типа, n=100 ^a , %	98,0	92,3	100,0	0,066

*Статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами (критерий Фишера)
^aКоличество пациентов, у которых были доступны данные
АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет

19 (13,6%) человек, к 3 – 34 (24,3%), к 4 – 87 (62,1%).

Частота выявления факторов риска приведена в табл. 2.

Индекс курения по выборке в целом составил 15,8 (10,3; 26,0) пачка-лет и значимо не различался у мужчин и женщин (15,8 [11,0; 30,0] против 15,2 [9,1; 24,3], соответственно; p=0,657, критерий Манна-Уитни). Каждый третий имел избыточную массу тела, каждый второй – ожирение: 1 степень ожирения диагностирована у 44 (31,4%), 2 – у 17 (12,1%), 3 – у 9 (6,4%) пациентов.

Результаты исследований, необходимых для диагностики ПОМ, были доступны у части пациентов: ЭКГ у 96 пациентов (68,6%), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – у 109 (77,9%), ультразвуковое исследование сосудов или ангиография – у 125 (89,3%). Частота выявления субклинического ПОМ приведена в табл. 3.

У каждого третьего пациента выявлялись признаки гипертрофии миокарда, причем, Корнельский индекс чаще, чем индекс Соколова-Лайона (χ^2 Мак-Немара=7,579, N=1, p=0,006). Атеросклеротические бляшки по данным ультразвукового или ангиографи-

Table 3. The frequency of detection of subclinical lesions of target organs

Таблица 3. Частота выявления субклинического ПОМ

Поражение органов-мишеней [6]	Вся выборка	Мужчины	Женщины	p*
Амплитудные признаки гипертрофии миокарда по ЭКГ, n=96 ^a , %	37,5	25,0	41,7	0,223
Увеличение индекса Соколова-Лайона, n=96 ^a , %	20,8	16,7	22,2	0,773
Увеличение Корнельского индекса, n=96 ^a , %	34,3	20,8	38,9	0,139
ХБП стадий С _{3д} и С _{3в} , n=109 ^a , %	19,3	16,1	20,5	0,789
Бессимптомные бляшки по данным УЗИ или ангиографии, n=125 ^a , %	5,6	3,2	6,4	0,680

*Статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами (критерий Фишера)
^aКоличество пациентов, у которых были доступны данные
УЗИ – ультразвуковое исследование, ХБП – хроническая болезнь почек, ЭКГ – электрокардиография

Table 4. Frequency of detection of clinical conditions associated with hypertension

Таблица 4. Частота выявления клинических состояний, ассоциированных с АГ

Ассоциированное состояние [6]	Вся выборка (n=140)	Мужчины (n=40)	Женщины (n=100)	p*
ОИМ в анамнезе, %	15,0	27,5	10,0	0,016
Нестабильная стенокардия в анамнезе, %	17,9	30,0	13,0	0,027
Стенокардия напряжения, %	29,3	27,5	30,0	0,839
ХСН II-III стадий, %	39,1	47,5	35,7	0,249
Коронарная реваскуляризация, %	12,9	32,5	5,0	< 0,001
ОНМК по ишемическому типу, %	15,7	10,0	18,0	0,592
ОНМК по геморрагическому типу, %	0,7	0,0	1,0	1,000
ТИА, %	6,4	2,5	8,0	0,446
ХБП С ₄ -С ₅ , %	1,8	3,2	1,3	0,490
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, %	27,9	37,5	24,0	0,555

*Статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами (критерий Фишера)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения,
ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ческого исследования имели 23,2% пациентов, при этом у четверти из них бляшки были бессимптомными.

Частота выявления ассоциированных с АГ клинических состояний приведена в табл. 4.

Сведения о значении СКФ имелись у 109 (77,9%) человек, хронической болезни почек (ХБП) – у 71 (65,1%) пациента. Стадия С₂ диагностирована у 48 (44,0%), С_{3А} – у 15 (13,8%), С_{3В} – у 6 (5,5%), С₄ – у 2 (1,8%).

АГТ получали 137 (97,9%) пациентов, из них 127 человек принимали препараты ежедневно, а 10 – по потребности. Монотерапия проводилась у 20 (14,3%) обследованных, комбинированная терапия – у 117 (83,6%), из них 2 препарата получали 50 человек (35,5%), 3 – 51 (37,2%), 4 – 16 (11,7%). Медиана количества компонентов АГТ составила 2 (2;3).

Частота использования препаратов первой линии приведена на рис. 1. Моксонидин принимали 32 пациента (22,9%).

По результатам однократного измерения целевые значения АД достигнуты у 59 пациентов (42,1%), по

среднему значению трехкратного измерения – у 71 (50,7%) (χ^2 Мак-Немара=10,083, N=1, p=0,002).

Показания к назначению статинов (3-4 категория риска) выявлены у 121 (86,4%) пациента, их получали 56,2% имевших и 21,1% не имевших такие показания.

Показания к назначению антиагрегантов (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе) выявлены у 79 (56,4%) пациентов, их получали 58,2% имевших и 23,0% не имевших показания.

Обсуждение

В исследованной выборке преобладали больные с АГ 2-3 степени (88,6%), что соответствует практике других регионов РФ. В частности, умеренную и тяжелую АГ имели 84,5% пациентов регистра Вологодской области [6].

Девять из десяти пациентов с АГ были отнесены к высоким категориям сердечно-сосудистого риска. Статины и антиагреганты получала лишь половина паци-

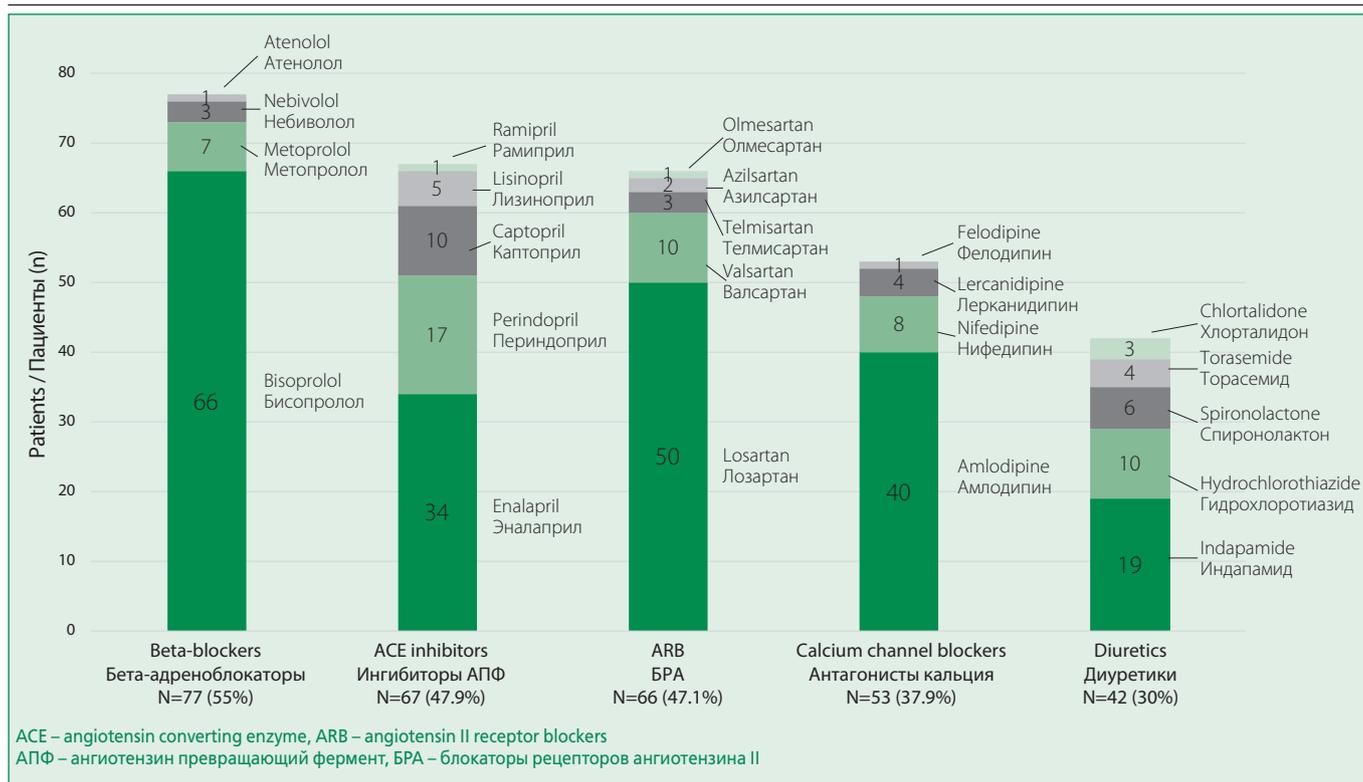


Figure 1. Frequency of taking first-line antihypertensive drugs
Рисунок 1. Частота использования антигипертензивных препаратов первой линии

ентов, имевших показания к их приему, но в то же время антиромбоцитарную терапию получал каждый четвертый, не имевший к ней показаний. В частности, Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике [10] не рекомендуют проведение антиагрегантной терапии у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, т.к. в обсуждаемой группе пациентов неоднократно показано значимое повышение риска кровотечений при отсутствии снижения частоты кардиоваскулярных событий, общей и сердечно-сосудистой смертности [11].

В представленной выборке амплитудные признаки гипертрофии левого желудочка выявлены у 1 пациента из 3, причем, чаще повышенным был Корнельский индекс, чем индекс Соколова-Лайона. При оценке распространенности ЭКГ-нарушений в популяции [12] частота выявления признаков гипертрофии миокарда оказалась ниже, и составила 1,6%. Результаты ЭКГ были доступны только у 68,6%. Риск сосудистых катастроф находится в прямой зависимости от наличия ЭКГ-критериев гипертрофии миокарда [13].

ХБП была выявлена более чем у половины пациентов с известным значением СКФ (65,1%). По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ ХБП при АГ диагностировалось реже – в 36,64% случаев [14]. Закономерно реже выявлялись тяжелые стадии (C_{3A} – 1,48%, C_{3B} – 0,13%, C_4 – 0,09%) [14]. Наблюдаемые различия могут быть обусловлены тем,

что объектом исследования в ЭССЕ-РФ была случайная популяционная выборка, включавшая долю населения с субклинически текущими заболеваниями, не дающими повода для обращения за медицинской помощью.

Анализ амплитудных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка на ЭКГ и расчет СКФ рекомендованы для диагностики субклинического ПОМ не реже 1 раза в год [15]. Данные обследования включены в стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни), утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 708н. По различным данным чувствительность индекса Соколова-Лайона варьирует от 45 до 75%, а специфичность достигает 100%; чувствительность Корнельского индекса составляет от 38 до 55%, а специфичность – 92-96% [16]. По данным исследования [17] расчет СКФ по формуле СКД-ЕР1 имеет чувствительность 50,5% и специфичность 85%.

АГ получали практически все больные, при этом монотерапия проводилась лишь у каждого седьмого. Наблюдаемая структура АГТ в целом соответствует действующим рекомендациям [15]. По результатам исследования ПИФАГОР-IV первое место в структуре назначений занимали иАПФ (93,8%), второе делили между собой бета-1-адреноблокаторы (73,1%) и ди-

уретики (73,2%), третье – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (62,1%) и антагонисты кальция (67,3%), реже использовались препараты центрального действия (13,3%) [7]. Данные различия могут быть обусловлены высокой частотой выявления в исследованной выборке ишемической болезни сердца, требующей назначения бета-1-адреноблокаторов [15].

Как по результатам проведенного исследования, так и по данным 2015 г. [7] наиболее используемыми ингибиторами АПФ явились эналаприл и периндоприл; БРА – лозартан и валсартан (до отзыва генерических препаратов с рынка); антагонистом кальция – амлодипин; бета-1-адреноблокатором – бисопролол, диуретиками – индапамид и гидрохлоротиазид; появился входящий в состав фиксированных комбинаций диуретик хлорталидон.

Более высокая частота достижения целевого уровня АД была получена при измерении АД в соответствии с правилами ВОЗ [9], и составила 50,7%. Данный результат соответствует общероссийским тенденциям [5].

Заключение

Расчет СКФ и амплитудных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка на ЭКГ позволяет диагностировать субклинические ПОМ на амбулаторном приеме. Соблюдение правил измерения АД врачами амбулаторного звена позволяет адекватно оценивать эффективность АГТ. В реальной клинической практике

АГТ соответствует современным рекомендациям, наиболее часто назначаются бета-1-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и БРА. Соответствие проводимой АГТ современным рекомендациям позволяет достичь целевых показателей АД в условиях реальной медицинской практики, не уступающих общероссийским тенденциям. 9 из 10 амбулаторных пациентов с АГ имеют очень высокий риск сосудистых событий, что требует проведения гипохлипидемической и антиагрегантной терапии и учета потенциальных возможностей лекарственного взаимодействия при назначении антигипертензивной терапии.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность Акуловой Д.А., Волковой К.Е., Вьюхиной М.В., Гамзовой Е.В., Gladких Т.В., Исламову И.Р., Красулину Е.М., Мещеряковой М.В., Чечель В.В. за самоотверженный труд и высокое качество первичных данных.

Особую благодарность авторы выражают д.ф.-м.н. проф. А.Н. Вараксину за консультативную помощь при статистической обработке материала.

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

- Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):9-13 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(1):9-13].
- Boytsov S.A., Balanova YA., 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 гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Badin Y.V., Fomin I.V., Belenkov Y.N., et al. EPOCH-AN 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologia*. 2019;59(15):34-42 (In Russ.) [Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(15):34-42]. DOI:10.18087/cardio.2445.
- Nedogoda S.V., Sabanov A.V. Target blood pressure achievement in arterial hypertension patients on the anti-hypertensive therapy background in real clinic practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(11):100-9 (In Russ.) [Недогода С.В., Сабанов А.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(11):100-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109.
- Andreeva O.Y., Melekhov A.V., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Arterial hypertension patient treatment in real ambulatory practice. *Russian Medical Journal*. 2018;24(1):4-8 (In Russ.) [Андреева О.Ю., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Лечение пациентов с артериальной гипертонией в реальной амбулаторной практике. Российский Медицинский Журнал. 2018;24(1):4-8]. DOI:10.18821/0869-2106-2018-24-1-4-8.
- Popugaev A.I., Rybakov D.A., Banshchikov G.T., et al. Arterial hypertension registry in Vologda Region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(2):23-7 (In Russ.) [Попугаев А.И., Рыбаков Д.А., Баншичиков Г.Т., и др. Регистр артериальной гипертонии в Вологодской области. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(2):23-7].
- Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Y.B., et al. Arterial hypertension pharmacoepidemiological study "PIFAGOR IV" results: doctors commitment. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;11(17):59-66 (In Russ.) [Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский Кардиологический Журнал. 2015;11(17):59-66]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
- Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. Russian. [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:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
- WHO Expert Committee. Hypertension control, WHO Tech Rep Ser no. 862. Geneva: World Health Organization; 1996.
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;23(6):7-122 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2017;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.

12. Muromtseva G.A., Vilkov V.G., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of electrocardiographic abnormalities in the Russian population in the early 21st century (the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):7-17 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Вилков В.Г., Константинов В.В., и др. Распространенность электрокардиографических нарушений в российской популяции в начале XXI века (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(12):7-17]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-7-17.
13. van Kleef M.E.A.M., Visseren F.L.J., Vernooij J.W.P., et al. on behalf of the SMART-study group. Four ECG left ventricular hypertrophy criteria and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with vascular disease. *J Hypertens*. 2018;36(1):1865-73. doi:10.1097/HJH.0000000000001785.
14. Oshchepkova E.V., Dolgusheva A., Zhernakova I.V., et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):19-24 (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные Гипертензии*. 2015;12(3):19-24].
15. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. on behalf of experts. Arterial hypertension diagnostics and treatment. Clinical recommendations. *Systemic Hypertension*. 2019;1:6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Системные Гипертензии*. 2019;1:6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
16. Komarova O.A., Ataullakhanova D.M., Klimenko V.S., et al. Comparative evaluation of criteria for informational detection of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;1(63)32-35 (In Russ.) [Комарова О.А., Атауллаханова Д.М., Клименко В.С., и др. Сравнительная оценка информативности критериев выявления гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2007;1(63):32-5].
17. Shuck O., Teplan V., Maly J., et al. The relationship between estimated GFR based on the CKD-EPI formula and renal inulin clearance in potential kidney donors. *Clinical Nephrology*. 2014;82(6):353-7. DOI:10.5414/CN108341.

About the Authors:

Nadezhda V. Izmozherova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Urals State Medical University

Artem A. Popov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Head of Hospital Therapy and Emergency Medical Care, Urals State Medical University

Victor M. Bakhtin – Postgraduate Student, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Urals State Medical University

Muraz A. Shambatov – Student, Urals State Medical University

Сведения об авторах:

Изможерова Надежда Владимировна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, УГМУ

Попов Артем Анатольевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, УГМУ

Бахтин Виктор Михайлович – аспирант, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, УГМУ

Шамбатов Мураз Акбар оглы – студент, УГМУ

Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией: результаты 52-недельного проспективного исследования АРТЕРИЯ-АГ

Ольга Васильевна Федоришина*, Константин Викторович Протасов, Анна Михайловна Торунова

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
664049, Россия, Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100

Цель. Изучить долгосрочную динамику показателей сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска при добавлении статина к антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией антагониста кальция и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Материал и методы. В исследование включено 75 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте 51,5 (44;58) лет. Пациенты рандомизированы в две группы. Первая группа (36 человек) получала фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла в стартовой дозе 5/10 мг/сут. Пациенты второй группы (n=39) дополнительно к этому режиму терапии принимали розувастатин в дозе 20 мг/сут. Период наблюдения составил 52 нед. Оценивали влияние терапии на уровень офисного и среднесуточного артериального давления (АД), центрального АД в аорте, аугментационного индекса (Аix), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТИМ) и высоты бляшки сонной артерии, а также показателей липидограммы крови.

Результаты. Отмечено статистически значимое снижение офисного и среднесуточного АД в обеих группах: с 171,5 (152;194)/104,5 (97;112) до 140,0 (129;154)/87,0 (83;95) мм рт.ст. и с 142,1 (135;153)/86,7 (83;97) до 124,6 (119;133)/76,5 (73;80) мм рт.ст., соответственно, в 1-й группе; с 169,5 (160;190)/103,5 (95;109) до 135,0 (125;141)/83,0 (77;88) мм рт.ст. и с 139,9 (136;152)/86,2 (80;92) до 125,1 (118;134) /74,0 (70;81) мм рт.ст., соответственно, во 2-й группе. Частота достижения целевого уровня по офисному АД была выше в группе добавления статина (p=0,031). Во 2-й группе произошло статистически значимое снижение общего холестерина на 33,1% и холестерина липопротеинов низкой плотности на 50,0%. Центральное АД в аорте снизилось в обеих группах, степень снижения АД статистически значимо не различалась. Аix снизился с 36,5 (24;41)% до 25,0 (15;36)% (p=0,04) в 1-й группе и с 36,0 (30;41)% до 24,0 (20;32)% – во 2-й (p<0,0001) с более заметным снижением Аix через 24 нед терапии в последней (-4,8% и -9,4%, соответственно, p=0,036). Такая тенденция сохранялась и в конце наблюдения (-6,4% и -10,8%, соответственно, p=0,08). Каротидно-фemorальная и каротидно-радиальная СРПВ уменьшились только в группе добавления статина с 9,5 (8,2;10,7) до 8,3 (7,6;8,9) м/с (p=0,003) и с 9,6 (8,5;10,6) до 8,4 (7,9;9,3) м/с (p=0,01), соответственно. Статистически значимое уменьшение ТИМ с 1,08 (1,0;1,2) до 1,02 (0,9;1,1) см (p<0,0001) и высоты бляшки с 2,2 (2,2;1,7) до 2,1 (2,1;1,7) мм (p=0,001) произошло в группе добавления розувастатина.

Заключение. Добавление розувастатина к фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла в лечении больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалось более выраженным снижением АД (что отражается в большей частоте достижения целевого уровня офисного АД), индекса аугментации, уменьшении каротидно-фemorальной и каротидно-радиальной СРПВ, ТИМ и высоте бляшки, а также в снижении общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, розувастатин, аугментационный индекс, скорость распространения пульсовой волны, эндотелийзависимая вазодилатация.

Для цитирования: Федоришина О.В., Протасов К.В., Торунова А.М. Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией: результаты 52-недельного проспективного исследования АРТЕРИЯ-АГ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):213-220. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-08

Drug Correction of Vascular Remodeling in Patients with Hypertension: Results of 52-Week Prospective Study ARTERIA-AG

Olga V. Fedorishina*, Konstantin V. Protasov, Anna M. Torunova
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Yubileiniy m-on 100, Irkutsk, 664049 Russia

Aim. To study the long-term dynamics of vascular remodeling in patients with hypertension and high and very high cardiovascular risk when statin is added to antihypertensive therapy with a fixed combination of calcium antagonist and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor.

Material and methods. Hypertensive patients (n=75) with high and very high cardiovascular risk (age 51.5 [44;58] years) were included in the study. Patients were randomized into two groups. The first group (n=36) received a fixed combination of amlodipine and lisinopril in starting dose of 5/10 mg/day. The second group (n=39) received the same antihypertensive therapy and additionally rosuvastatin (20 mg/day). The follow-up period was 52 weeks. The effect of therapy on the following parameters was evaluated: level of office and average daily blood pressure (BP), central BP in the aorta, augmentation index (Aix), pulse wave velocity (PWV), endothelium-dependent brachial artery vasodilation, carotid intima-media complex thickness, carotid arteries plaque height, and blood lipid profile indicators.

Results. A significant decrease in office and average daily BP was found in both groups: from 171.5 (152;194)/104.5 (97;112) to 140.0 (129;154)/87.0 (83;95) mm Hg and from 142.1 (135;153)/86.7 (83;97) to 124.6 (119;133)/76.5 (73;80) mm Hg, respectively, in the 1st group; from 169.5 (160;190)/103.5 (95;109) to 135.0 (125;141)/83.0 (77;88) mm Hg and from 139.9 (136;152)/86.2 (80;92) to 125.1 (118;134)/74.0 (70;81) mm Hg, respectively, in the 2nd group (p<0.001 for all changes). The frequency of reaching the target office BP level was higher in the 2nd group (p=0.031). Significant decrease in total cholesterol by 33.1% and low-density lipoprotein cholesterol by 50.0% was observed in the group 2. Central BP in the aorta decreased in both groups; the degree of central BP reduction did not differ significantly. Aix decreased from 36.5 (24;41)% to 25.0 (15;36)% (p=0.04) in the 1st group and from 36.0 (30;41)% to 24.0 (20;32)% in the 2nd group (p<0.0001) with

a more pronounced decrease in AIX after 24 weeks of therapy (-4.8% and -9.4%, respectively, $p=0.036$). This trend continued at the end of the observation (-6.4% and -10.8%, respectively, $p=0.08$). Carotid-femoral and carotid-radial PWV decreased only in the 2nd group from 9.5 (8.2;10.7) to 8.3 (7.6;8.9) m/s ($p=0.003$) and from 9,6 (8.5;10.6) to 8.4 (7.9;9.3) m/s ($p=0.01$), respectively. A significant decrease in the thickness of the intima-media from 1.08 (1.0;1.2) to 1.02 (0.9;1.1) cm ($p<0.0001$) and the height of the plaque from 2.2 (2,2;1.7) to 2.1 (2.1;1.7) mm ($p=0.001$) was found in the 2nd group.

Conclusion. Addition of rosuvastatin to the fixed combination of amlodipine and lisinopril in treatment of hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk was accompanied by a more frequent (compared with amlodipine and lisinopril only) achievement of the target office BP level and more pronounced reduction in the following indicators: augmentation index, carotid-femoral and carotid-radial PWV, intima-media thickness, plaque height, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol blood levels.

Keywords: arterial hypertension, rosuvastatin, augmentation index, pulse wave velocity, endothelium-dependent vasodilation.

For citation: Fedorishina O.V., Protasov K.V., Torunova A.M. Drug Correction of Vascular Remodeling in Patients with Hypertension: Results of 52-Week Prospective Study ARTERIA-AG. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):213-220. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-08

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

Received/Поступила: 24.03.2020

Accepted/Принята в печать: 02.04.2020

Артериальная гипертензия (АГ) и нарушение липидного профиля являются одними из самых распространенных, но контролируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. На сегодняшний день доказано, что достижение целевых уровней артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) являются наиболее эффективными мерами первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при реализации национальных профилактических программ было выявлено, что вклад липидснижающей терапии и мероприятий по коррекции АД в снижении смертности от болезней системы кровообращения является наибольшим и достигает, соответственно, 40% и 30% [2]. При этом одновременное воздействие на несколько факторов риска, в данном случае на АГ и гиперхолестеринемию, приводит к кратному увеличению эффекта. В частности, в исследовании ASCOT продемонстрирован синергизм в эффективности предотвращения первичной конечной точки при сочетанном назначении аторвастатина и АД-снижающей комбинации, основанной на амлодипине [3]. В этой связи особую актуальность приобретает концепция «полипилюли», включающей антигипертензивные и липидснижающие средства. Впервые влияние «полипилюли» на частоту жестких точек было доказано в недавнем исследовании PolyIran [4]. Прием препарата, содержащего статин, два антигипертензивных средства и аспирин, приводил к снижению риска возникновения больших кардиоваскулярных событий (нефатальных и летальных инсультов и ишемической болезни сердца) по сравнению с немедикаментозным лечением [4].

Патогенетической основой профилактического эффекта антигипертензивной и липидснижающей терапии является торможение ремоделирования поврежденных органов-мишеней, в первую очередь, сосудов.

Морфофункциональные изменения сосудов включают эндотелиальную дисфункцию, гипертрофию гладкой мускулатуры сосудов, увеличение коллагена во внеклеточном матриксе, повышение ригидности сосудистой стенки, ускоренное формирование атеросклероза [5]. Воздействие на эти процессы может явиться перспективным методом торможения прогрессирования и снижения риска осложнений АГ. В ряде работ оценивалось влияние отдельных классов антигипертензивных препаратов, а также статинов на сосудистую жесткость [6,7], функцию эндотелия [8], величину и объем атеромы [9], выраженность воспаления [10]. Возможность замедления ремоделирования сосудов при сочетанном воздействии АД-снижающих препаратов и статинов изучалась в единичных работах [11-13]. Комплексной оценки состояния сосудистой стенки, включающей параметры ее жесткости, функции эндотелия и выраженность атеросклеротического процесса при одновременном длительном воздействии на уровень АД и липидный обмен ранее не проводилось.

Все это и определило цель исследования: изучить долгосрочную динамику различных показателей сосудистого ремоделирования при добавлении розувастатина к двухкомпонентной антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистом кальция (АК) у больных АГ высокого и очень высокого риска.

Материал и методы

По дизайну это было открытое проспективное одностороннее сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. В исследование включено 75 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет. Критерии включения: наличие впервые выявленной или не леченной ранее АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ESC, 2013 [14]) и отсут-

Correction of Vascular Remodeling in Hypertension Коррекция сосудистого ремоделирования при АГ

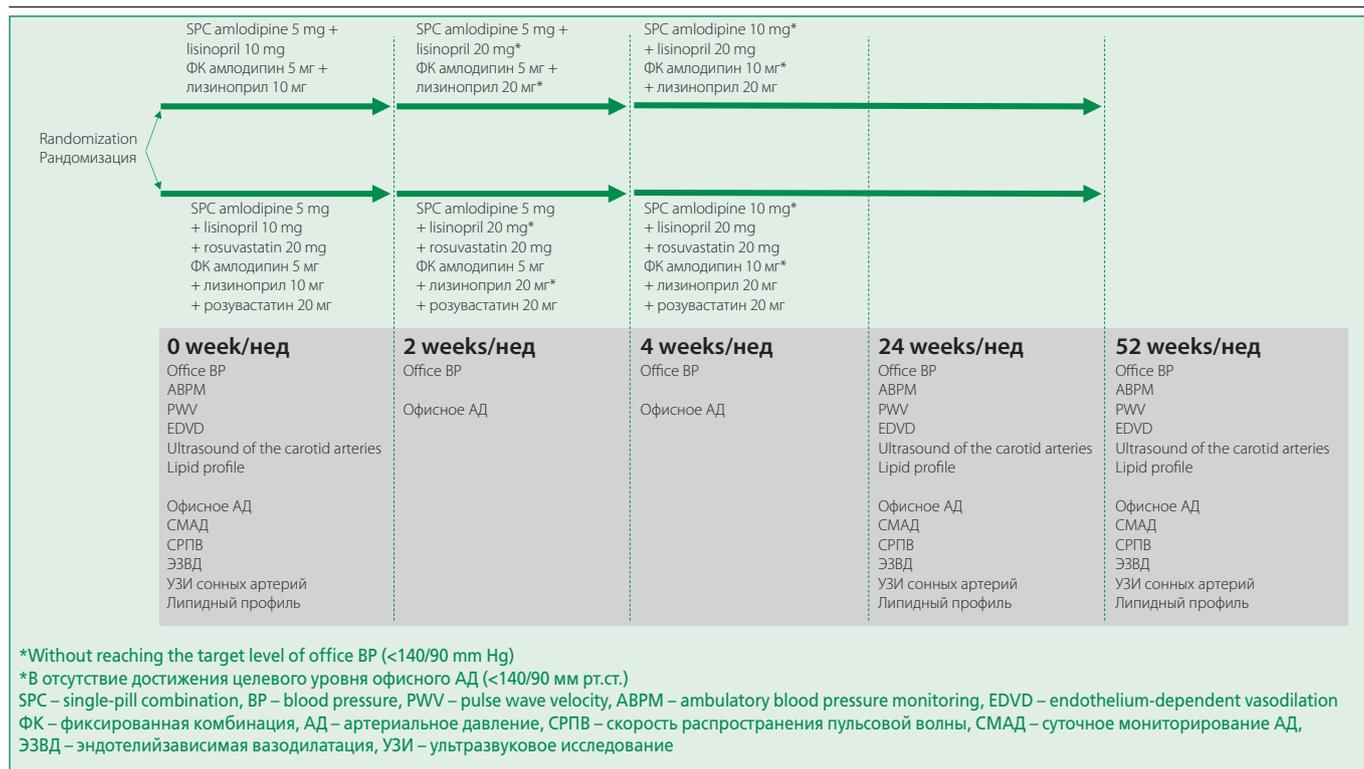


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

ствии противопоказаний к иАПФ, АК и статинам. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сахарным диабетом, ассоциированными с АГ сердечно-сосудистыми заболеваниями, аритмиями, требующими медикаментозной терапии, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин, дисфункцией щитовидной железы. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО – филиала РМАНПО.

Исходно всем пациентам проводили антропометрию, измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и офисное АД (валидированный тонометр Omron M4 I), выясняли длительность АГ. Выполняли суточное мониторирование АД (СМАД, Cardio Tens-01, «Meditech», Венгрия). Проводили контурный анализ пульсовой волны (ПВ) в аорте с расчетом центрального систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПД) в аорте, аугментационного индекса (AIx) и давления аугментации (прироста) (SphygmoCor, «AtCor Medical», Австралия). Измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-радиальном и каротидно-феморальном сегментах с помощью модуля, интегрированного в систему SphygmoCor. Осуществляли тест с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии (ЭЗВД) по методике D.S. Celermajer [15]. Нормальной считалась

функция эндотелия при приросте диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул на 10% и более от исходного. Ультразвуковое исследование сонных артерий и оценку ЭЗВД выполняли с использованием сканера LogiqBook XP (General Electric, США). Атеросклеротическую бляшку определяли как фокальное увеличение толщины интима-медиа (ТИМ) более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Определяли высоту бляшки в миллиметрах [16].

Уровни липидов крови определяли количественным методом (анализатор Modular P-800 /ISE, «Рош Диагностика», Швейцария).

Пациентов рандомизировали методом конвертов на две группы. В 1-й группе (двухкомпонентной стандартной терапии, n=36) была назначена фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл в стартовой дозе 5/10 мг/сут (Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия). Пациенты 2-й группы (n=39) дополнительно к этому режиму терапии принимали розувастатин 20 мг/сут (Мертенил®, Гедеон Рихтер, Венгрия).

В случае недостижения целевого уровня офисного АД через 2 нед лечения дозу препарата увеличивали до 5/20 мг/сут, а через 4 нед у не достигших целевого уровня АД – до 10/20 мг/сут. Период наблюдения составил 52 нед. Вышеописанный комплекс инструментальных обследований проводили через 24 нед и по окончании исследования. Во 2-й группе осуществляли контроль липидограммы. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Table 1. The initial clinical characteristics of the groups
Таблица 1. Исходная клиническая характеристика групп

Параметр	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=39)
Мужчины, n (%)	14 (38,9)	17 (43,6)
Возраст, лет	51,5 (39;58)	54,0 (49;59)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0 (27;33)	29,9 (27;32)
Длительность АГ, годы	6,0 (3;15)	11,0 (5;15)
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)		
p>0,05 для всех сравнений		
АГ – артериальная гипертензия		

Оценивали и сравнивали динамику параметров СМАД, офисного АД, центрального АД в аорте, Alx, СРПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах, ТИМ сонных артерий, ЭЗВД, липидограммы. Рассчитывали долю пациентов, достигших целевого уровня АД. Целевым считали уровень офисного АД < 140/90 мм рт. ст. и/или среднесуточного АД < 130/80 мм рт. ст. Использовали критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде медианы (Ме) с указанием интерквартильного интервала. Применяли пакет прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft, США).

Результаты

Из 75 обследованных исследование закончили 56 (75%) человек. Выбыло 10 пациентов по причине возникновения нежелательных явлений: сухого кашля (n=8; 10,7%) и избыточного снижения АД (n=2; 2,7%), а также 9 пациентов из-за неявки на очередной визит.

Группы были сопоставимы по всем исходным исследуемым параметрам, характеристика группы представлена в табл. 1.

К концу периода наблюдения средняя доза комбинации амлодипин/лизиноприл в обеих группах не различалась, и была по 5,0 (5;10)/20,0 (10;20) мг/сут, соответственно (p>0,05).

В табл. 2 представлены показатели офисного АД и СМАД на фоне терапии.

Как видно, в обеих группах статистически значимо уменьшилось офисное и среднесуточное САД и ДАД.

На рис. 2 изображена частота достижения целевого уровня АД в группах сравнения.

Из приведенных данных следует, что контроль АД лучше достигался во 2-й группе. В этой же группе отмечалось и статистически значимое снижение общего холестерина (ОХС) в среднем на 37,3% через 6 мес терапии и на 33,1% через год, ХС ЛПНП – на 57,9% и на 50,0%, соответственно, и триглицеридов на 15,4% только через 24 нед терапии (рис. 3).

В табл. 3 представлена динамика показателей центрального АД в аорте в исследуемых группах. В обеих группах уменьшились центральное САД, ДАД и ПД, давление прироста и Alx. Однако через 24 нед терапии степень снижения Alx была выше во 2-й группе по сравнению с 1-й (-4,8% и -9,4%, соответственно; p=0,036). Такая тенденция сохранялась и в конце периода наблюдения (-6,4% и -10,8%, соответственно; p=0,08).

На рис. 4 отображена динамика СРПВ в исследуемых группах на фоне терапии. У пациентов 2-й группы статистически значимо уменьшилась СРПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах через 6 мес лечения. Эта динамика сохранялась и через год наблюдения, в то время как в 1-й группе значимого снижения СРПВ в течение периода наблюдения не произошло.

Мы изучили изменения функции эндотелия в обеих группах с помощью пробы с ЭЗВД. Прирост диаметра плечевой артерии в пробе на фоне терапии увеличился в 1-й группе (n=17) в среднем с 0,0% (-5,0;+1,2) до 2,8% (-0,7;+5,6) (p=0,009), а во 2-й группе (n=22) – с 0,0% (-2,3;+2,4) до 3,4% (-0,9;+5,9) (p=0,039). Выраженность динамики вазодилатации в обеих группах не различалась.

Средняя величина ТИМ сонных артерий в обеих группах исходно составила 1,07±0,17 мм. Утолщение

Table 2. Change in blood pressure parameters during the study
Таблица 2. Динамика изучаемых параметров АД

Параметр	1-я группа (n=36)			2-я группа (n=39)		
	Исходно (n=36)	24 нед (n=30)	52 нед (n=27)	Исходно (n=39)	24 нед (n=30)	52 нед (n=29)
САД офисное, мм рт. ст.	171,5 (152;194)	136,5 (130;143)*	140,0 (129;154)*	169,5 (160;190)	135,0 (128;143)*	135,0 (125;141)*
ДАД офисное, мм рт. ст.	104,5 (97;112)	87,5 (80;95)*	87,0 (83;95)*	103,5 (95;109)	85,5 (79;88)*	83,0 (77;88)*
САД-24, мм рт. ст.	142,1 (135;153)	121,8 (119;129)*	124,6 (119;133)*	139,9 (136;152)	122,1 (116;132)*	125,1 (118;134)*
ДАД-24, мм рт. ст.	86,7 (83;97)	76,4 (71;82)*	76,5 (73;80)*	86,2 (80;92)	74,3 (69;78)*	74,0 (70;81)*
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)						
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе						
АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; САД-24, ДАД-24 – среднесуточные значения САД, ДАД						

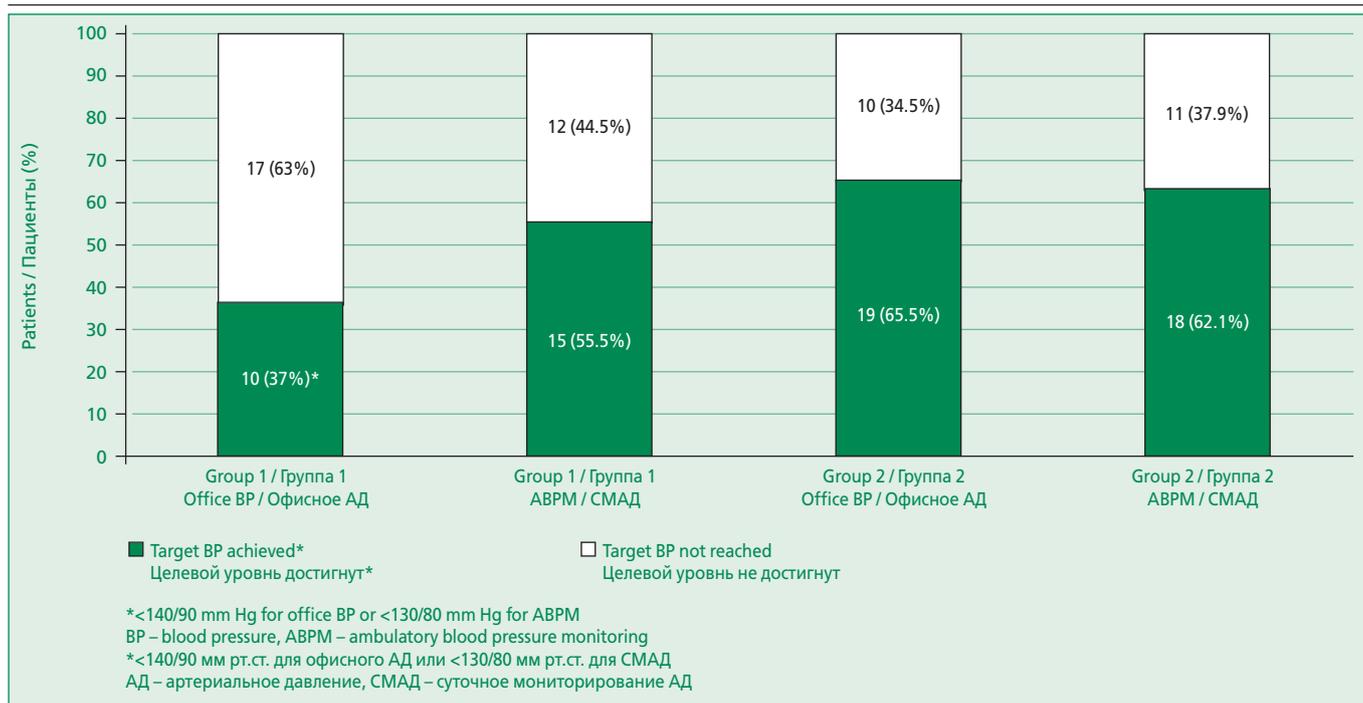


Figure 2. Frequency of achieving target blood pressure in groups
Рисунок 2. Частота достижения целевого уровня АД в группах

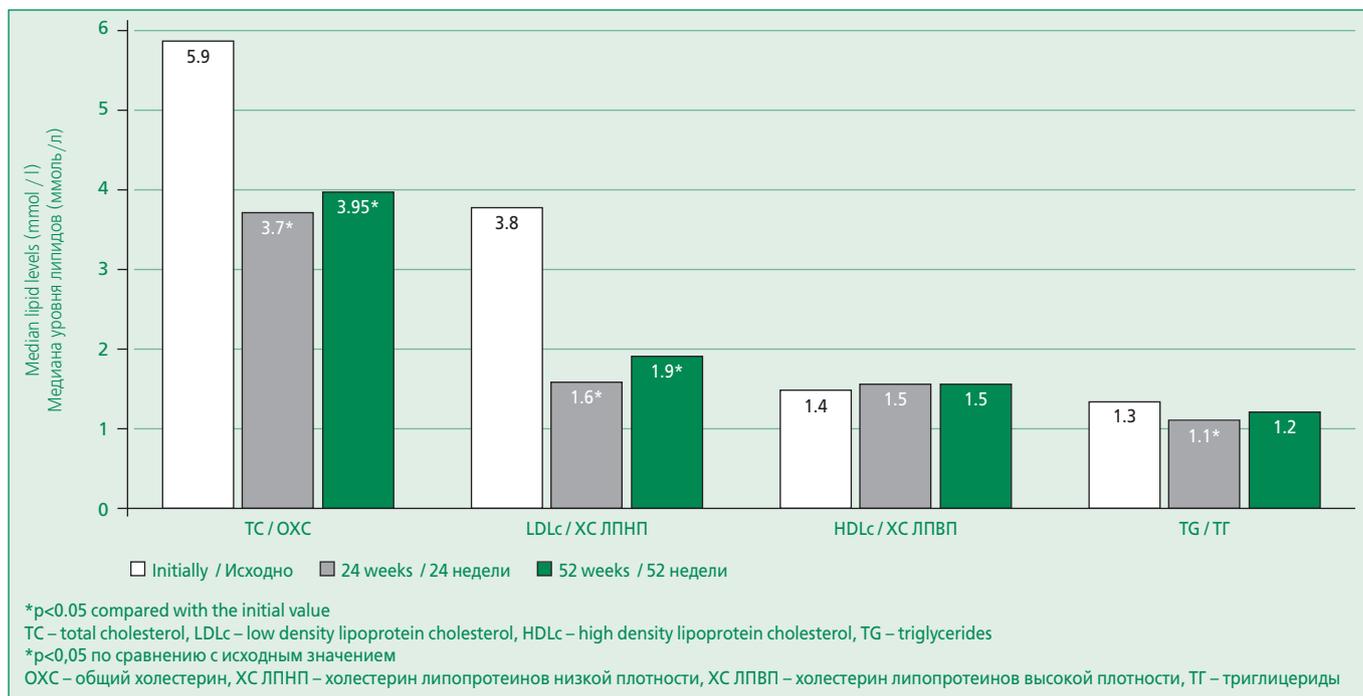


Figure 3. Change in lipid profile parameters in the 2nd group
Рисунок 3. Динамика параметров липидного профиля во 2-й группе

ТИМ или наличие атеросклеротической бляшки было выявлено у 28 (93%) пациентов 1-й группы и 27 (90%) – во 2-й. На рис. 5 показаны результаты ультразвукового исследования общей сонной артерии в изучаемых группах. Как видно из представленных данных, статистически значимое уменьшение ТИМ и высоты бляшки отмечено только во 2-й группе.

Обсуждение

В работе впервые проведен сравнительный анализ динамики показателей сосудистого ремоделирования у больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска под влиянием фиксированной комбинации АК и иАПФ и при добавлении к ней розувастатина. Результаты показали, что на фоне приема

Table 3. Changing the parameters of the central blood pressure
Таблица 3. Динамика изучаемых параметров центрального АД

Параметр	1-я группа			2-я группа		
	Исходно (n=36)	24 нед (n=30)	52 нед (n=27)	Исходно (n=39)	24 нед (n=30)	52 нед (n=29)
Центральное САД, мм рт.ст.	152,5 (134;170)	118,0 (110; 128)*	117,0 (110; 133)*	159,5 (141; 175)	116,0 (110; 128)*	115,0 (110; 127)*
Центральное ДАД, мм рт.ст.	97,5 (92;107)	81,5 (77;87)*	83,0 (74;89)*	99,0 (92;107)	80,5 (77;84)*	81,0 (74;85)*
Центральное ПД, мм рт.ст.	52,5 (41;60)	37,0 (31;38)*	33,0 (30;48)*	53,5 (49;66)	34,5 (32;44)*	37,0 (31;44)*
Давление прироста, мм рт.ст.	12,5 (9;19)	8,0 (4;9)*	8,0 (2;10)*	14,0 (11;19)	7,0 (4;9)*	7,0 (5;9)*
Alx, %	36,5 (24;41)	29,0 (16;36)*	25,0 (15;36)*	36,0 (30;41)	27,0 (18;33)*	24,0 (20;32)*

Данные представлены в виде Ме (25%;75%)
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, Alx – индекс аугментации

сопоставимых доз антигипертензивных препаратов в обеих группах в одинаковой степени уменьшались офисное и среднесуточное АД, с тенденцией к более выраженному снижению в группе приема розувастатина. В этой же группе большая доля пациентов достигла целевого уровня АД по офисному АД. Доли пациентов с контролируемой АГ по среднесуточному АД не различались. Указанное несоответствие – более низкая частота достижения целевого АД по показателям СМАД – отмечалось и в ранее опубликованных работах [17].

Более выраженную динамику АД во 2-й группе можно объяснить самостоятельным гипотензивным эффектом статинов [18]. Он реализуется посредством нескольких механизмов, включающих в себя стимуля-

цию продукции вазодилатирующего фактора NO эндотелием, снижением уровня эндотелина-1, блокадой экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, ингибированием образования активных форм кислорода, уменьшением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также снижением жесткости сосудистой стенки [18]. Наши данные согласуются с результатами клинического исследования ASCOT (2003), в котором было зафиксировано антигипертензивное действие аторвастатина, не зависящее от дозы препарата и количества принимаемых средств [3].

Контурный анализ пульсовой волны показал, что оба режима терапии в равной степени снижали центральное давление в аорте и давление прироста. При этом степень снижения Alx была более выражена в

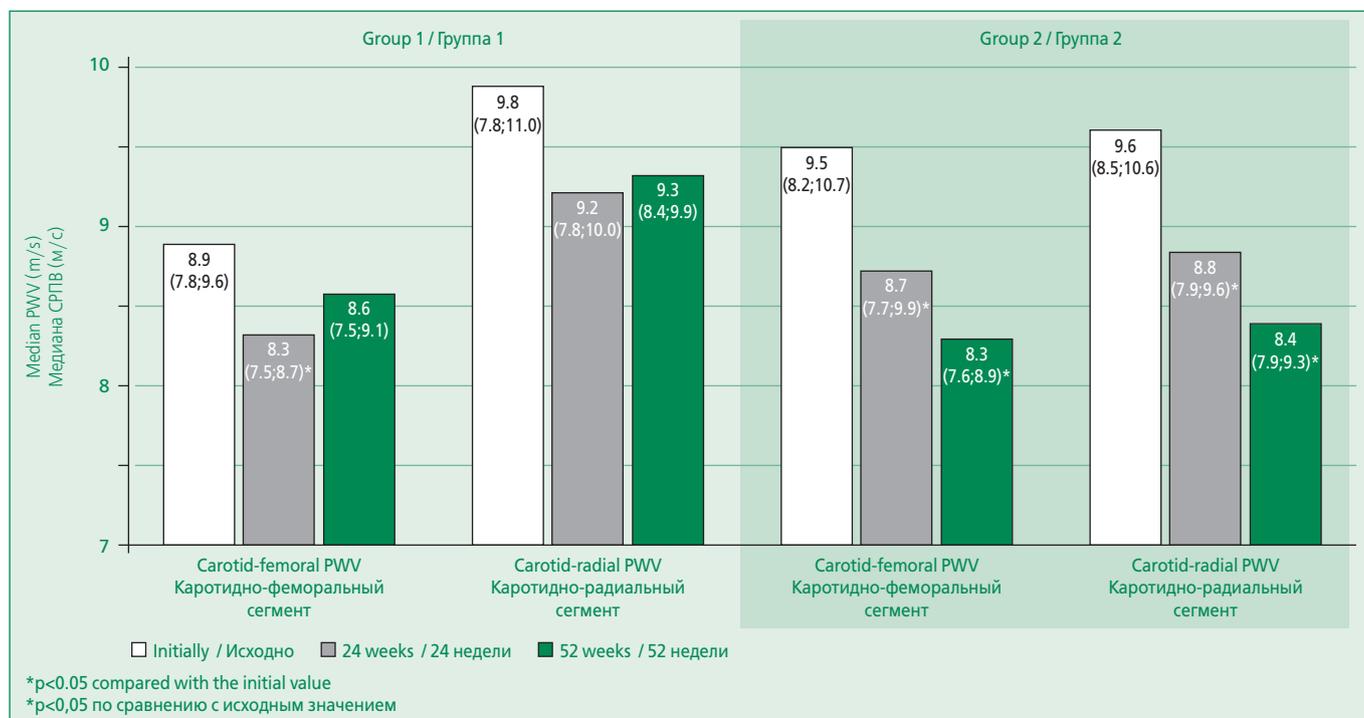


Figure 4. Change in PWV in the study groups
Рисунок 4. Динамика СРПВ в изучаемых группах

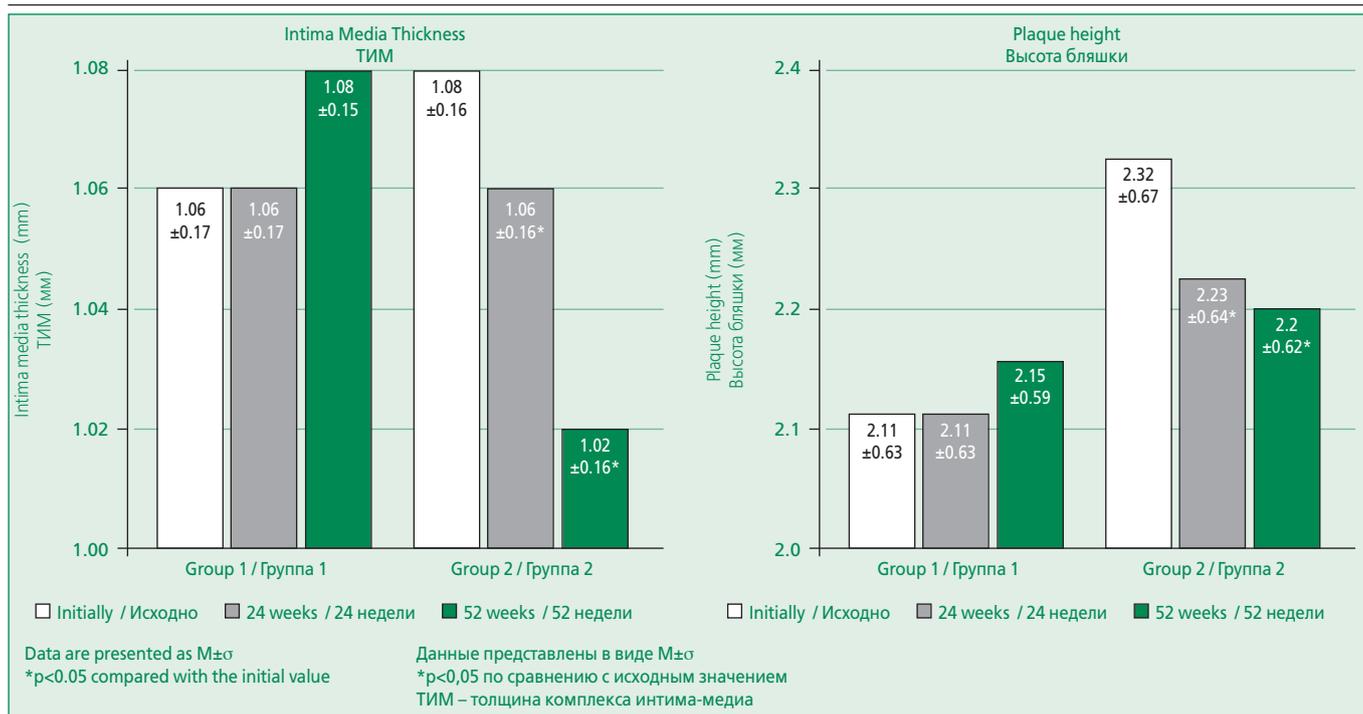


Figure 5. Change in the thickness of the intima-media of the carotid arteries and the height of the plaque in the studied groups

Рисунок 5. Динамика ТИМ сонных артерий и высоты бляшки в изучаемых группах

группе приема розувастатина. Еще более существенные различия отмечены для динамики СРПВ: под влиянием розувастатина она уменьшилась в значимо большей степени. Таким образом, можно говорить о дополнительном положительном влиянии розувастатина в дозе 20 мг на жесткость сосудистой стенки. Это подтверждают данные исследования В.П. Михина, в котором перевод пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с аторвастатина на розувастатин также сопровождался снижением индекса аугментации [19]. Эффективность статинов в снижении АИх и СРПВ продемонстрирована в исследовании С.А. Schaefer и в метаанализе 11-ти рандомизированных исследований [7,20]. Механизм уменьшения жесткости сосудов на фоне приема статинов до конца не изучен и, вероятно, обусловлен их влиянием на процессы фиброза в клетках сосудов и торможением экспрессии геранилпирофосфата, активирующего киназы Rho-типа, которые изменяют проницаемость клеток интимы и регулируют трансэндотелиальную миграцию моноцитов [21].

Мы впервые изучили динамику функции эндотелия на фоне приема комбинации амлодипин/лизиноприл+розувастатин. По нашим данным в обеих исследуемых группах терапия приводила к существенному улучшению функции эндотелия по ЭЗВД. Добавление статина не приводило к дополнительному увеличению степени ЭЗВД, что противоречит результатам ряда исследований [19,22]. Можно предполо-

жить, что ведущим механизмом улучшения функции ЭЗВД в данном случае является снижение АД, которое произошло в обеих группах в равной степени. При этом прямая взаимосвязь между снижением жесткости сосудов при приеме статинов и улучшением функции эндотелия, по-видимому, отсутствует.

Добавление розувастатина в дозе 20 мг ожидаемо приводило к значимому снижению ОХС и ХС ЛПНП как через 24 нед, так и при длительном наблюдении – на 37-33% и на 58-50%, соответственно. Эти данные полностью согласуются с результатами исследования ТРИУМВИРАТ (2015), в котором прием розувастатина в такой же дозе в течение 3-х мес приводил к снижению ОХС 34%, а ХС ЛПНП – на 50% [23].

Влияние фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл/розувастатин (препарат Эквамер®, Гедеон Рихтер) на жесткость артерий также было изучено в ряде недавно проведенных нерандомизированных наблюдательных исследованиях отечественных авторов. Показано уменьшение центрального САД и ДАД, СРПВ на плечевой артерии и каротидно-фemorальном сегменте, индекса аугментации и индекса артериальной жесткости [11-13]. Таким образом, наши данные укладываются в концепцию синергизма антигипертензивной и гиполипидемической терапии, что может приводить к максимальному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений за счет комплексного влияния на морфофункциональное состояние сосудистой стенки.

Заключение

Добавление розувастатина к фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла в лечении больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалось большей частотой достижения целевого уровня АД, снижением индекса аугментации, каротидно-фemorальной и каротидно-радиальной СРПВ, уменьшением ТИМ и высоты атеросклеротической бляшки общей сонной артерии.

References / Литература

1. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. results of an essay-rss study. 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.
2. Bandosz P., O'Flaherty M., Drygas W., et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. BMJ. 2012;344:8136. DOI:10.1136/bmj.d8136.
3. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
4. Roshandel G., Khoshnia M., Poustchi H., et al. Effectiveness of poly pill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. Lancet. 2019;394:672-83. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31791-X.
5. Shlyakhto E.V., ed. Cardiology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.) [Шляхто Е.В., ред. Кардиология. Национальное руководство. М.:ГЕОТАР-Медиа; 2019].
6. Asmar R., Topouchian J., Pannier B., et al. Pulse wave velocity as endpoint in large; scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior study. J Hypertens. 2001;19(4):813-8. DOI:10.1097/00004872-200104000-00019.
7. D'elia L., La Fata E., Iannuzzi A., Rubba P.O. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Hypertens. 2018;8:1-8. DOI:10.1080/10641963.2017.1411498.
8. Bochenina Y.A., Kuznetsov G.E., Tenchurina L.E. The effect of rosuvastatin on the structural and functional state of endothelium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. Farmateka. 2013;17(250):47-51 (In Russ.) [Боченина Ю.А., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Э. Влияние розувастатина на структурно-функциональное состояние эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Фарматека. 2013;17(250):47-51].
9. Nissen S., Nicholls S., Sipahy I., et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA. 2006;295(13):1556-65. DOI:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
10. Ridker P., Fonseca F., Genest J., et al. JUPITER Trial Study Group Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Am J Cardiol. 2007;100:1659-64. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.09.072.
11. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A. et al. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in patients with arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;4(156):49-55 (In Russ.) [Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. Российский Кардиологический Журнал. 2018;4(156):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
12. Blankova Z. N., Aslanyan N. S. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. Systemic Hypertension. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З. Н., Асланян Н. С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Системные Гипертензии. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55.

About the Authors:

Olga V. Fedorishina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education
Konstantin V. Protasov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education
Anna M. Torunova – MD, Assistant, Chair of Therapy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

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

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

13. Ageev F.T., Blankova Z.N., Samsonova N.S. The effect of transferring patients with arterial hypertension and high cardio; vascular risk with conventional antihypertensive therapy for therapy with a triple fixed combination with ROZUvAstatin: the ALROSA study. Kardiologiya. 2018;(S3):46-54 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Самсонова Н.С. Эффект перевода пациентов с Артериальной гипертензией и высоким сердечно; сосудистым риском с обычной гипотензивной терапии на терапию тройной фиксированной комбинацией с РОЗУвАстатином: исследование «АлРОЗА». Кардиология. 2018;(S3):46-54].
14. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281-357. DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M., et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111-5. DOI:10.2147/VHRM.S17801.
16. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007; 23(1): 75-80. DOI:10.1159/000097034.
17. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. New Jersey: Humana Press; 2001.
18. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A., et al. Do statins reduce blood pressure? a meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension. 2007;49(4):792-8. DOI:10.1161/01.HYP.0000259737.43296.42.
19. Mikhin V.P., Zhilyaeva Y.A., Vorotyntseva V.V., et al. Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of rosuvastatin in patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk under long-term outpatient monitoring. Russian Journal of Cardiology. 2016;(12):90-6 (In Russ.) [Михин В.П., Жильева Ю.А., Воротынцев В.В., и др. Гиполипидемическая и плеiotропная эффективность розувастатина у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях длительного амбулаторного наблюдения. Российский Кардиологический Журнал. 2016;(12):90-6]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-12-90-96.
20. Schaefer C.A., Blatzheim A.K., Passon S.G., et al. Modulation of carotid strain by statin therapy in atherosclerosis patients. Vasa. 2017;46(2):108-15. DOI:10.1024/0301-1526/a000596.
21. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017; Jan 6;120(1):229-243. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
22. Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Dralova O.V. Advantages and relevance of the clinical use of the triple combination of an ACE inhibitor perindopril with rosuvastatin and indapamide in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. Russian Journal of Cardiology. 2017;(147):139-50 (In Russ.) [Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Преимущества и актуальность клинического применения тройной комбинации ингибитора АПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией. Российский Кардиологический Журнал. 2017; (147):139-50]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-139-150.
23. Karpov YA. Triumvirate study: cardio risk reduction; vascular complications in patients with hypertension using a three-component combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs. Kardiologiya. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно; сосудистых осложнений у больных АГ с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Кардиология. 2015;55(9):10-5].

Сведения об авторах:

Федоришина Ольга Васильевна – к.м.н., доцент, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, ИГМАПО
Протасов Константин Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ИГМАПО
Торунова Анна Михайловна – ассистент, кафедра терапии, ИГМАПО

Возможности фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл в лечении впервые выявленной артериальной гипертензии у пациентки среднего возраста (клинический пример)

Алексей Иванович Кочетков¹, Мария Вадимовна Лопухина²,
Елена Александровна Котаева³, Андрей Аполлонович Кириченко¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,4*}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

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

³ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска, увеличивающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность во всем мире, в том числе, и в Российской Федерации. Комплекс структурно-функциональных изменений в сердце, возникающих при АГ, заключается не только в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), но и в повышении жесткости сердечной мышцы за счет коллагенообразования и апоптоза кардиомиоцитов, что в свою очередь является субстратом для нарушения диастолической функции, электрической нестабильности миокарда и потенцирует его ишемию. В статье приведен пример использования фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл (ФК А/Л) в реальной клинической практике у пациентки с впервые выявленной АГ II стадии 2 степени и ее влияния на уровень артериального давления и эхокардиографические маркеры нарушения упруго-эластических свойств миокарда, в том числе, с применением методики Speckle Tracking. Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность ФК А/Л, благоприятное влияние на суточный профиль артериального давления, а также выраженные органопротективные свойства, в частности, способность снижать жесткость миокарда ЛЖ и левого предсердия, и тем самым улучшать упруго-эластические свойства левых отделов сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эхокардиография, speckle tracking, суточное мониторирование артериального давления, жесткость миокарда, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, лизиноприл.

Для цитирования: Кочетков А.И., Лопухина М.В., Котаева Е.А., Кириченко А.А., Остроумова О.Д. Возможности фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл в лечении впервые выявленной артериальной гипертензии у пациентки среднего возраста (клинический пример). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):221-230. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-03

The Capabilities of Amlodipine/Lisinopril Single-Pill Combination in the Treatment of Newly Diagnosed Arterial Hypertension in a Middle-Aged Patient (Case Report)

Alexey I. Kochetkov¹, Mariya V. Lopukhina², Elena A. Kotaeva³, Andrey A. Kirichenko¹, Olga D. Ostroumova^{1,4*}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

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

³ S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital
Vtoroi Botkinskii pr. 5, Moscow, 125284 Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most significant modifiable risk factors that increase cardiovascular morbidity and mortality worldwide, including Russia. The complex of structural and functional changes in the heart that occurs during AH consists not only in the formation of left ventricular (LV) myocardial hypertrophy, but also in the myocardial stiffness increasing due to collagen formation and cardiomyocytes apoptosis. These abnormalities are substrate for diastolic function disturbances, electrical myocardial instability and ischemia. The article provides a clinical case of amlodipine/lisinopril single-pill combination (A/L SPC) use in real clinical practice in a patient with stage II grade 2 newly diagnosed AH and its effect on blood pressure and echocardiographic myocardial fibrosis markers, including speckle tracking parameters. The high antihypertensive efficacy of A/L SPC, a favorable effect on blood pressure circadian rhythm, as well as pronounced target-organ protective properties, in particular the ability to reduce LV and left atrial stiffness, were demonstrated. So, we conclude that A/L SPC improve the elastic properties of the left heart.

Keywords: arterial hypertension, echocardiography, speckle tracking, ambulatory blood pressure monitoring, myocardial stiffness, single-pill combinations, amlodipine, lisinopril.

For citation: Kochetkov A.I., Lopukhina M.V., Kotaeva E.A., Kirichenko A.A., Ostroumova O.D. The Capabilities of Amlodipine/Lisinopril Single-Pill Combination in the Treatment of Newly Diagnosed Arterial Hypertension in a Middle-Aged Patient (Case Report). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):221-230. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-03

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

Received/Поступила: 10.02.2020

Accepted/Принята в печать: 14.02.2020

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем во всем мире и, в частности, в Российской Федерации (РФ). Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления [АД]), так и тем, что АГ представляет собой важнейший фактор риска таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и инсульт, определяющих высокую смертность во всем мире и в нашей стране [1,2]. Помимо этого, АГ является одной из наиболее частых причин развития диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и вносит существенный вклад в возникновение новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Повышение АД приводит к ремоделированию миокарда и кардиального интерстиция и развитию в сердце ряда патологических изменений, в числе которых – гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), фиброз сердечной мышцы, потенцирование ишемии, структурная перестройка кардиомиоцитов и их апоптоз.

В 2018 г. был опубликован новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, а в 2019 г. – новая редакция Российских клинических рекомендаций по АГ [1,2]. В обоих документах постулируется необходимость старта антигипертензивной терапии (АГТ) для большинства пациентов с комбинации двух антигипертензивных препаратов (АГП), причем, в виде фиксированных комбинаций (ФК), принцип применения которых именуется теперь экспертами как «стратегия одной таблетки». Помимо этого в рассматриваемых рекомендациях [1] особый акцент сделан на приверженность пациентов к лечению. В частности, подчеркивается, что низкая приверженность больного к АГТ в дополнение к бездействию лечащего врача в ситуации, когда целевое АД не достигнуто, представляют собой наиболее частые причины отсутствия должного контроля АД. Доказано, что плохая приверженность к АГТ тесно ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска [1]. Существуют различные тактики повышения приверженности к АГТ, одной из которых на уровне алгоритмов назначения АГП является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема одной таблетки неприверженность к терапии

встречается приблизительно в 10% случаев, при назначении двух таблеток этот показатель увеличивается до 20%, трех – до 40%, а частичное или полное отсутствие приверженности наблюдается в ситуации, если пациент получает пять и более таблеток [1]. С учетом выше изложенного создание ФК АГП служит эффективным методом повышения приверженности больных к АГТ, способствует достижению целевых цифр АД и улучшению его контроля, а также в итоге позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и уменьшить показатели смертности населения.

Другим преимуществом ФК по сравнению с использованием свободных комбинаций является, как правило, изначальная рациональность сочетания АГП в составе одной таблетки, позволяющая в наибольшей степени повысить эффективность достижения и поддержания целевого уровня АД, а также уменьшить количество потенциальных нежелательных лекарственных реакций и уровень неблагоприятного межлекарственного взаимодействия.

Согласно новым рекомендациям [1,2] в отсутствие особых клинических ситуаций на старте лечения в виде ФК наиболее предпочтительно использовать блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ] или блокатор рецептора ангиотензина II) в сочетании с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) или диуретиком.

В последние годы благодаря результатам исследований ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [4] и ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [5] широко применяются ФК иАПФ и АК. Первой такой зарегистрированной в РФ комбинацией стала ФК лизиноприла и амлодипина (ФК А/Л). В течение многих лет данная ФК широко применяется для лечения АГ в разных клинических ситуациях. Далее мы приводим клинический случай, иллюстрирующий высокую эффективность ФК А/Л у пациентов с впервые выявленной АГ.

Пациентка Н., 56 лет

На момент обращения – жалобы на головные боли давящего, пульсирующего характера, преимущественно, в утренние часы, а также при психоэмоцио-

нальных нагрузках, повышение АД до 170/95 мм рт.ст. при самоконтроле.

Анамнез заболевания. На протяжении последних двух лет отмечает повышение АД при эпизодических самостоятельных его измерениях. Не обследовалась, поэтому регулярной АГТ не получает, по совету подруги при повышении АД принимала нифедипин. Со слов пациентки существенного эффекта от данной терапии не наблюдает, сохраняются повышенные цифры АД. Ухудшение самочувствия возникло около месяца назад, когда стали появляться выраженные давящие, иногда пульсирующие головные боли при психо-эмоциональном стрессе, а также нередко в утренние часы, снизилась способность к концентрации внимания. При самостоятельном измерении АД составляло около 160/90-95 мм рт.ст., пульс 70-73 уд/мин.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом возрасте – хронический холецистит. Операции: аппендэктомия. Замужем, имеет дочь. Аллергологический анамнез не отягощен. Бросила курить около 7 лет назад, ранее курила по пачке сигарет в день, алкоголем, со слов больной, не злоупотребляет. Профессиональные вредности: отрицает, работает экономистом. Наследственность не отягощена.

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное. Рост 171 см, вес 78 кг. Индекс массы тела – 26,7 кг/см², окружность талии – 96 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 69 уд/мин, ритмичный. АД сидя – 168/98 мм рт.ст. Границы относительной тупости сердца не изменены. Частота дыханий – 17 в минуту. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Клинический анализ крови без значимых изменений. Общий анализ мочи без особенностей. Биохимический анализ крови: креатинин – 88 мкмоль/л, глюкоза натощак – 4,7 ммоль/л,

общий холестерин – 5,1 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,0 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,5 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, мочевиная кислота – 376 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ 63 мл/мин/1,73м².

Электрокардиограмма: синусовый ритм, ЧСС 68 уд/мин., горизонтальное положение электрической оси сердца.

Данные суточного мониторирования АД (СМАД) представлены в табл. 1, рис. 1А.

Суточный индекс систолического АД (САД) 2% (non-dipper); суточный индекс диастолического АД (ДАД) 9% (non-dipper). Величина утреннего подъема САД 58 мм рт.ст. (повышена), ДАД – 39 мм рт.ст. (повышена); скорость утреннего подъема САД 18 мм рт.ст./ч (повышена), ДАД – 12 мм рт.ст./ч (повышена).

Трансторакальная эхокардиография рутинно (аппарат Vivid E9 XD Clear, GE; рис. 2): аорта – стенки уплотнены, диаметр корня 3,2 см. Левое предсердие – 3,2 см. ЛЖ: конечно-диастолический размер – 4,5 см, конечно-диастолический объем – 102 мл, конечно-систолический объем – 38 мл, фракция выброса ЛЖ – 63%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,2 см, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ – 1,0 см, индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) – 93,5 г/м² (для женщин норма менее 95 г/м²), индекс относительной толщины (ИОТ) – 0,44. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка – 2,9 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1 ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1 ст. Диастолическая дисфункция 1 стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 19 мм рт.ст.)

2D-speckle tracking эхокардиография с анализом данных в EchoPAC SW only v.202, GE (рис. 3А, 4): глобальный продольный систолический стрейн (ГПС) ЛЖ -16,1% (норма – более -19,7% по абсолютному значению [6]).

Table 1. Initial data of ambulatory blood pressure monitoring (before treatment) of female patient N. 56 years old, with hypertension (stage II, degree 2)

Таблица 1. Исходные данные СМАД (до лечения) пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.

Параметр	Дневное время			Ночное время		
	Исходно	Через 12 мес	Норма [11]	Исходно	Через 12 мес	Норма [11]
САД, мм рт.ст.	152	117	100-134	148	105	91-119
ДАД, мм рт.ст.	107	76	65-84	98	67	51-69
Вариабельность САД, мм рт.ст.	17	14	до 15	20	9	до 15
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	14	8	до 14	17	10	до 12

АГ – артериальная гипертензия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление
 Пульсовое давление, мм рт.ст. исходно 46, через 12 мес 40, для дневного и ночного времени, норма 30-50

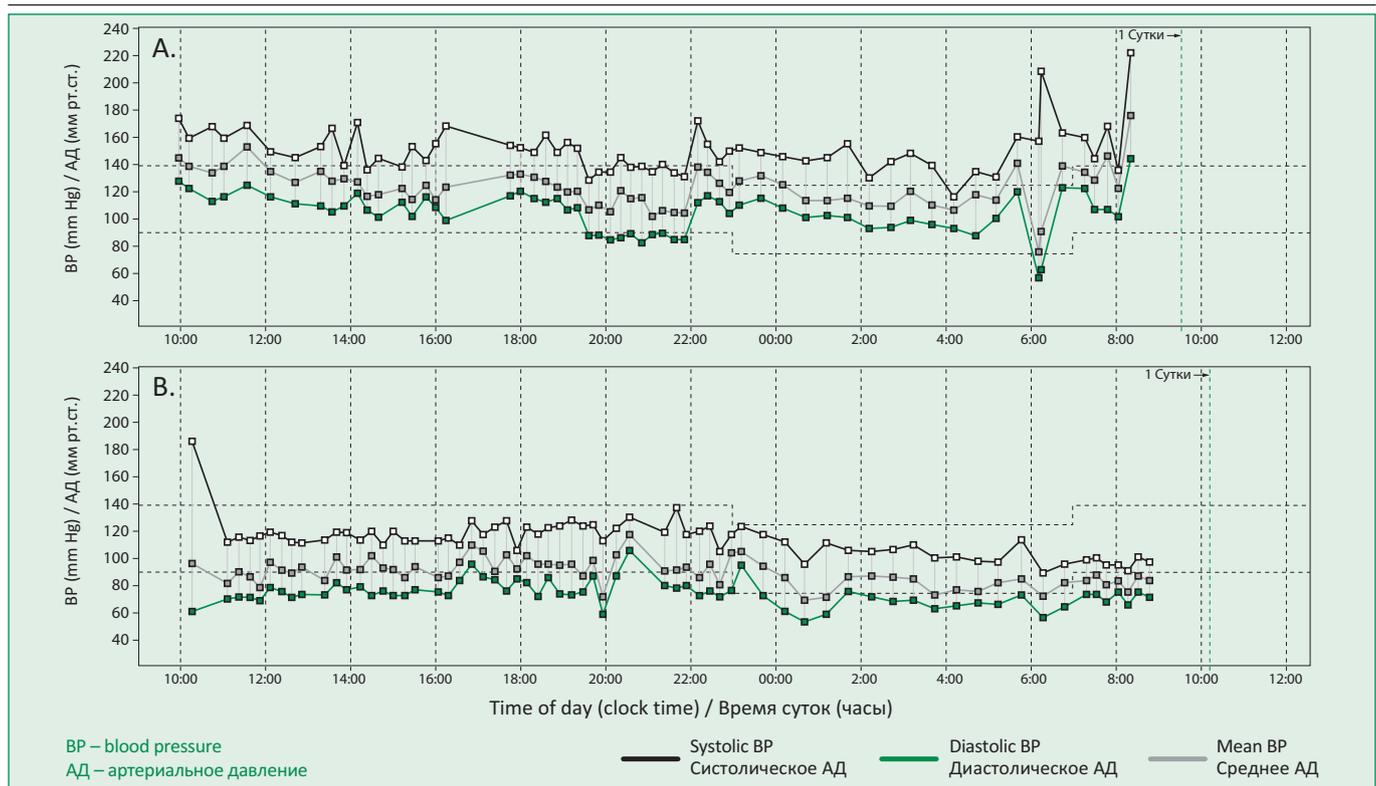


Figure 1. The daily blood pressure profile in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2): initially (A) and after 12 weeks (B)

Рисунок 1. Суточный профиль АД пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.: исходно (А) и через 12 нед (В)

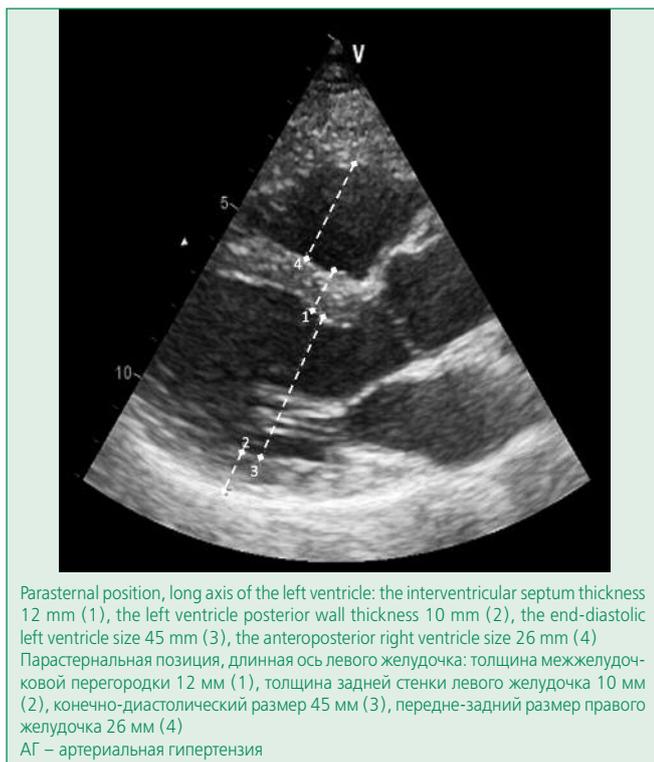


Figure 2. Transthoracic echocardiography (initially) in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)

Рисунок 2. Трансторакальная эхокардиография (исходно) пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст. до лечения

Следует отметить, что у пациентки еще отсутствует ГЛЖ, однако ГПС уже ниже нормальных значений по абсолютному значению. Это согласуется с данными литературы [7-10], указывающими на более раннее изменение стрейна ЛЖ и, соответственно, нарушение деформационных характеристик миокарда, которые возникают еще до увеличения массы миокарда.

Продольный систолический 2D-стрейн ЛП (рис. 5А): 24,5%.

Расчетные параметры жесткости миокарда по данным эхокардиографии: коэффициент диастолической эластичности ЛЖ $7,8 \times 10^{-2}$; конечно-систолическая эластичность ЛЖ $3,9$ мм рт.ст./мл; конечно-диастолическая жесткость ЛЖ $16,4 \times 10^{-2}$ мм рт.ст./мл; индекс жесткости ЛП $26,4 \times 10^{-2}$; индекс растяжимости ЛП 1,1.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (рис. 6): комплекс интима-медиа сонных артерий не утолщен. Атеросклеротических бляшек в осмотренных сосудах не обнаружено. Гемодинамически значимых нарушений по осмотренным отделам магистральных отделов головы не выявлено.

Итак, у пациентки имеет место эссенциальная артериальная гипертензия 2 степени, риск развития осложнений высокий. Обращает на себя внимание тот факт, что, хотя диагноз гипертонической болезни был выставлен впервые, у пациентки имеется высокий риск развития осложнений.

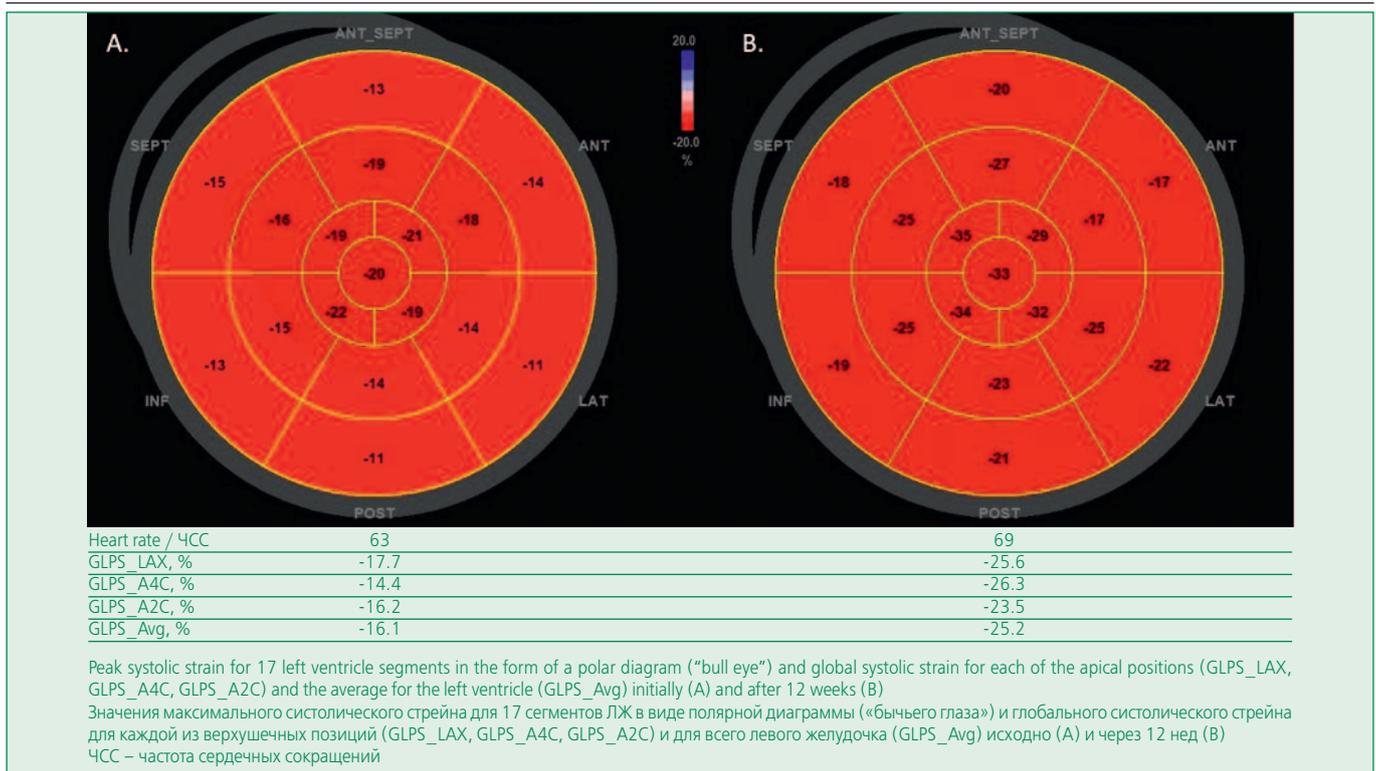


Figure 3. Transthoracic echocardiography in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)

Рисунок 3. Трансторакальная эхокардиография пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.

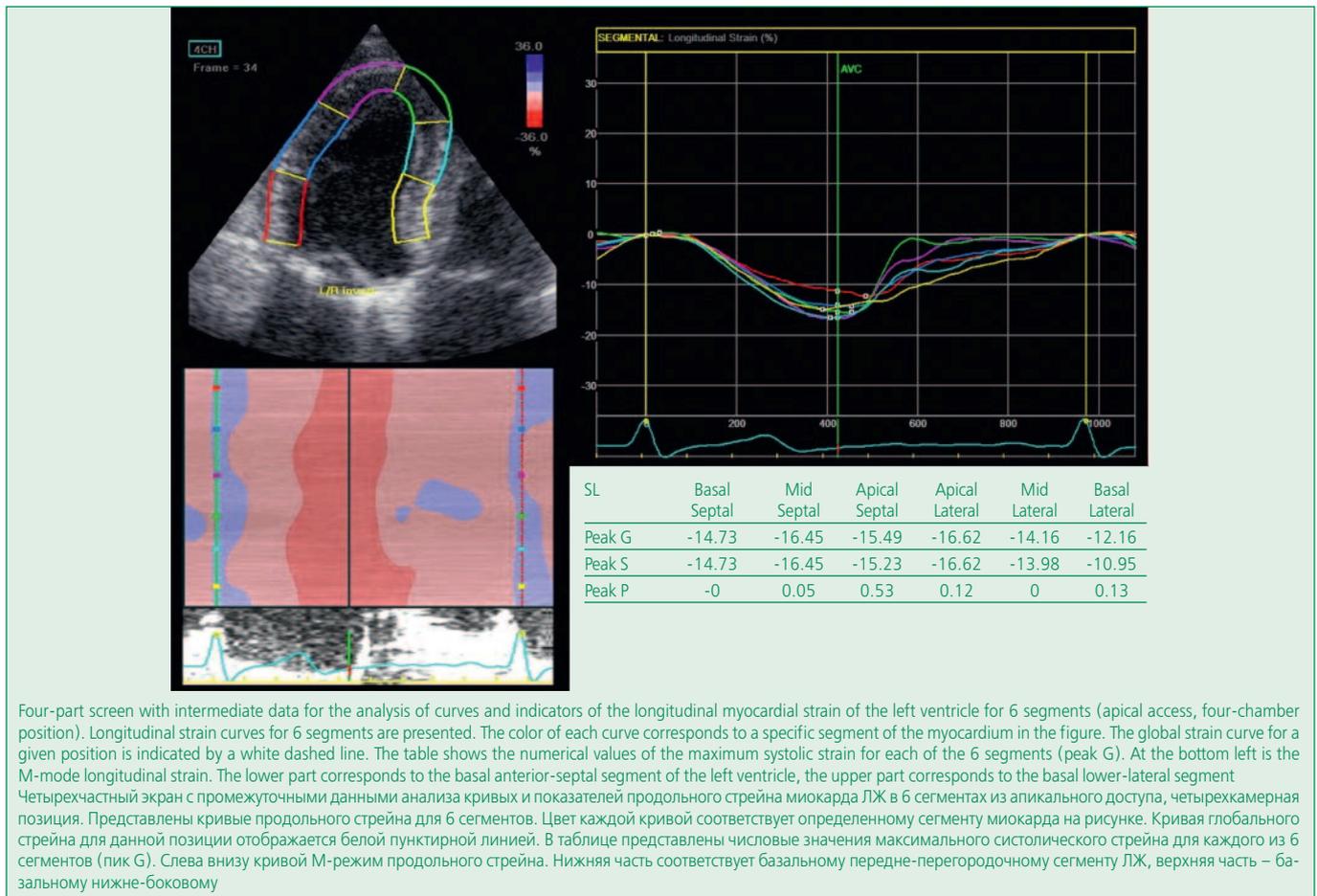
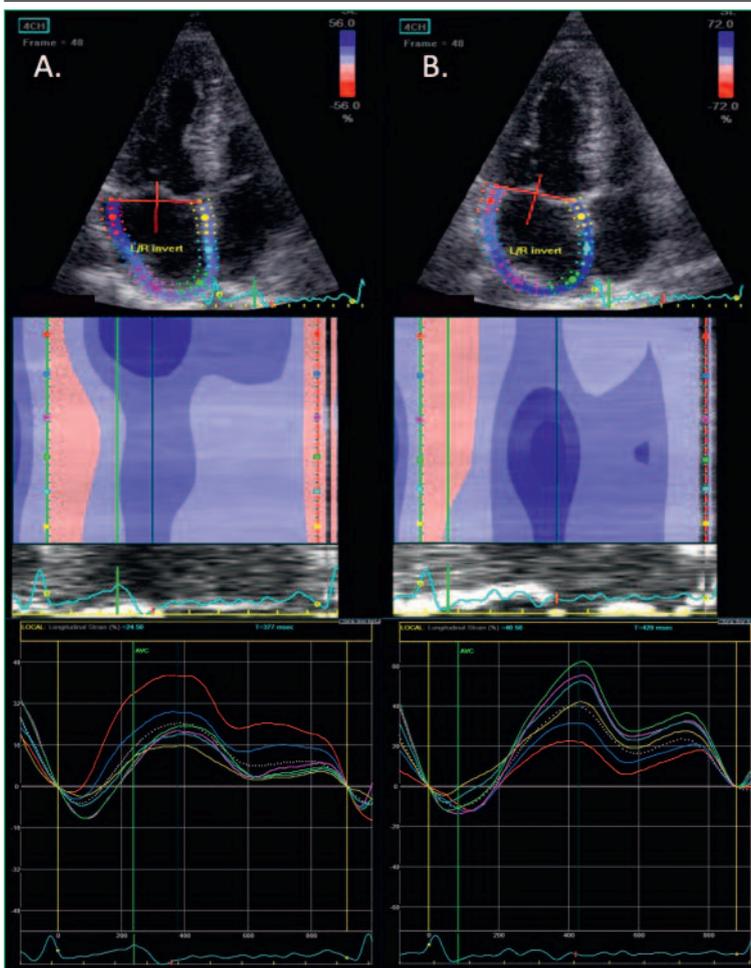


Figure 4. Transthoracic echocardiography in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)

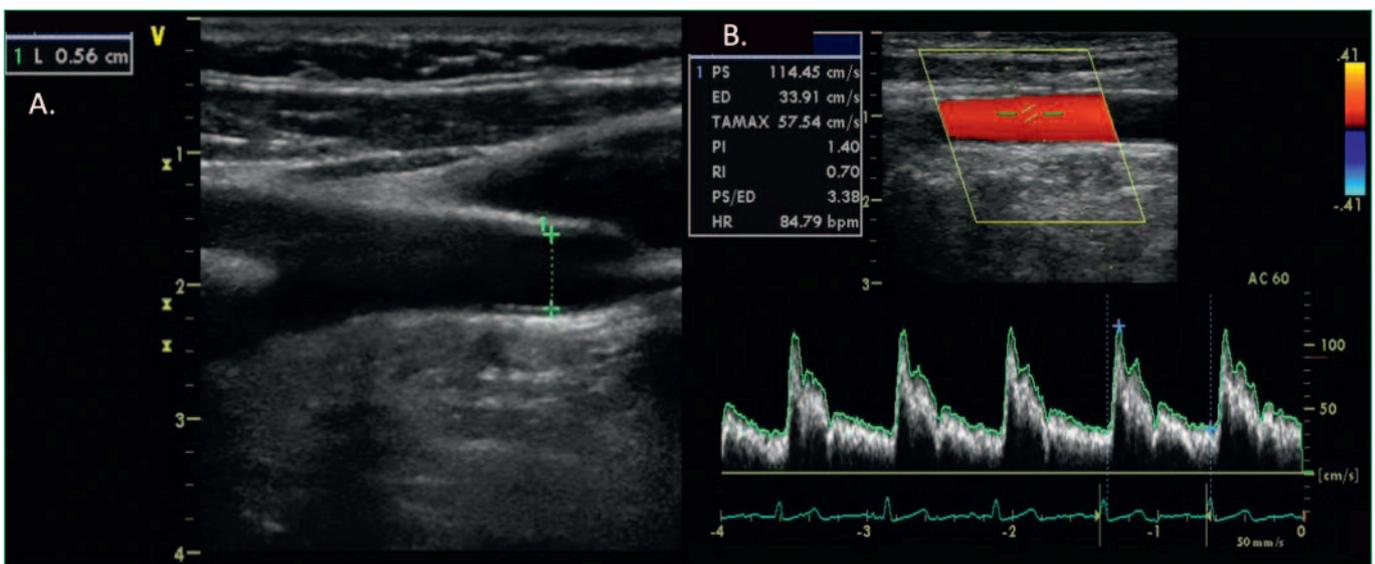
Рисунок 4. Трансторакальная эхокардиография пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.



The results of the analysis of the curves and indicators of the longitudinal strain of the myocardium of the left atrium (apical view, four-chamber position). The global strain curve for a given position is indicated by a white dashed line
 Экран с результатами анализа кривых и показателей продольного стрейна миокарда ЛП из апикального доступа, четырехкамерная позиция. Кривая глобального стрейна для данной позиции отображается белой пунктирной линией

Figure 5. Transthoracic echocardiography of patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2): initially (A) and after 12 weeks (B)

Рисунок 5. Трансторакальная эхокардиография пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст. исходно (А) и через 12 нед (В)



Rotid bifurcation zone on the right (A) and spectral doppler of blood flow in the common carotid artery on the left (B)
 Зона каротидной бифуркации справа (А) и спектральная доплереграмма кровотока в общей сонной артерии слева (В)

Figure 6. Triplex scanning of the brachiocephalic arteries (initially) in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)

Рисунок 6. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (исходно) пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.

Пациентке была назначена ФК А/Л в стартовой дозе 5/10 мг, соответственно, 1 р/сут утром. При контрольном визите через 2 нед на терапии больная отмечает положительную динамику – уменьшилась интенсивность головных болей, повысилась работоспособность. АД по данным офисного измерения – 142/82 мм рт.ст. Поскольку целевое АД не достигнуто, доза ФК А/Л была увеличена до 5/20 мг, соответственно, и больной был назначен повторный визит еще через 2 нед. При втором контрольном визите пациентка отмечает хорошее самочувствие, головные боли не беспокоят. Кашля, отеков лодыжек и стоп и иных побочных эффектов не зафиксировано. АД при измерении во время визита – 123/76 мм рт.ст. Исходя из положительной динамики в состоянии больной, достижении целевых цифр АД (120-129/70-79 мм рт.ст. [1,2]) и хорошей переносимости терапии, ей было рекомендовано продолжить прием указанной ФК с повторением СМАД и эхокардиографии через 3 мес.

При контрольном визите через 3 мес: самочувствие пациентки хорошее, жалоб нет, побочных эффектов нет. Офисное АД – 122/74 мм рт.ст. (целевой уровень АД согласно европейским и российским рекомендациям [1,2]).

Суточный индекс САД 10% (dipper); суточный индекс ДАД 12% (dipper). Величина утреннего подъема САД – 29 мм рт.ст., ДАД – 21 мм рт.ст.; скорость утреннего подъема САД 7 мм рт.ст./ч, ДАД – 4 мм рт.ст./ас (табл. 1, рис. 1В). Отмечено снижение среднего АД с 46 до 40 мм рт.ст.

При рутинной эхокардиографии ТМЖП – 1,0 см и, соответственно, ИММЛЖ (до 76,6 г/м²), ИОТ – 0,40.

2D-speckle tracking эхокардиография (рис. 3В,5В): ГПС ЛЖ увеличился по абсолютному значению до -25,2% (норма – более -19,7% по модулю [6]).

Продольный систолический 2D-стрейн ЛП в конце периода наблюдения составил 40,5% (рис. 5В).

На фоне терапии ФК А/Л увеличился коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (до $10,1 \times 10^{-2}$) и индекс растяжимости ЛП (до 1,9), а также уменьшилась конечно-систолическая эластичность ЛЖ (до 3,6 мм рт.ст./мл), конечно-диастолическая жесткость ЛЖ (до $12,3 \times 10^{-2}$ мм рт.ст./мл) и индекс жесткости ЛП (до $15,1 \times 10^{-2}$), что косвенно указывает на снижение ригидности миокарда ЛЖ и ЛП.

Таким образом, в описанном выше клиническом примере на фоне терапии ФК А/Л произошло достижение целевых цифр АД, нормализовался суточный профиль и параметры утренней динамики АД, произошло улучшение упруго-эластических свойств миокарда ЛП и ЛЖ. Такие результаты согласуются с рядом литературных данных.

Обсуждение

Заслуживает внимания исследование И.Р. Ерш и соавт. [12], в котором изучалась клиническая эффективность 12-ти месячной терапии ФК А/Л у больных с АГ в амбулаторных условиях. В работу было включено две группы больных, в том числе, 34 пациента (средний возраст $47 \pm 6,8$ лет) с АГ 1-2 степени (длительность АГ $12,6 \pm 6,2$ года), которые в течение года принимали ФК А/Л. Средний исходный уровень САД составил $171,1 \pm 1,8$ мм рт. ст., ДАД – $98,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. У большинства имелись те или иные дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и/или ассоциированные клинические состояния: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I-II функционального класса, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение. Через 6 мес регулярной терапии ФК А/Л было отмечено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД. Среди прочих результатов работы было показано положительное влияние ФК А/Л на суточный профиль АД: уже через 3 мес от начала лечения ФК А/Л отсутствовали пациенты с суточным профилем АД по типу night-picker и over-dipper. Достоверно снизилось число лиц с non-dipper типом суточного индекса АД. Нормальный суточный ритм АД (dipper) отмечен у большинства больных (97% по САД и 100% по ДАД).

В другом исследовании А.А. Донская и соавт. [13] оценивали влияние терапии ФК А/Л на гемодинамические показатели. Были обследованы 69 больных от 18 до 55 лет (средний возраст мужчин $34,3 \pm 1,5$ лет, средний возраст женщин $38,4 \pm 1,1$ года) с АГ 1-2 степени. Период наблюдения составил 180 ± 10 дней. На фоне терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение САД и ДАД по данным рутинного измерения, как у мужчин, так и у женщин, а также отмечено статистически значимое снижение величины и скорости утреннего подъема АД. Кроме того, существенно улучшились показатели суточного профиля АД за счет увеличения количества пациентов с dipper-типом и снижения числа больных с non-dipper и over-dipper типами суточного индекса САД и ДАД.

В нашем клиническом наблюдении на фоне терапии ФК А/Л произошло улучшение упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и ЛП, для оценки которых нами применялась Speckle Tracking эхокардиография с определением продольного систолического стрейна и расчет ряда других параметров, основанных на трансмитральном кровотоке, скорости движения митрального кольца, объемах камер сердца и уровне АД.

Эхокардиография позволяет провести непрямую оценку выраженности миокардиального фиброза, и тем самым косвенно оценить жесткость ткани сердца путем расчета ряда параметров, в первую очередь, де-

формации миокарда или его стрейна [14]. Подчеркивая клиническую значимость определения этого показателя, следует отметить, что, как установлено, снижение сократимости и деформационных свойств ЛЖ на фоне его ремоделирования и гипертрофии при АГ ассоциируется с повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в частности, внезапной сердечно-сосудистой смерти, инсульта, впервые возникшей стенокардии и застойной ХСН [15-17].

Наибольший интерес представляет глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ), поскольку, как показано ранее [18-22], при тех или иных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе, при АГ, нарушение сократимости миокарда изначально возникает именно в продольном направлении за счет субэндокардиально расположенных и продольно ориентированных мышечных волокон, которые вследствие особенностей кровоснабжения первыми реагируют на влияние различных негативных факторов. С клинической точки зрения важно, что ремоделирование и перестройка кардиального интерстиция возникают раньше, чем начинается формироваться ГЛЖ, и заключается это, в первую очередь, в фиброзе миокарда. Последний является следствием избыточного накопления коллагеновых волокон на фоне активного деления фибробластов, дифференцировки фибробластов в миофибробласты, а также связан с гибелью кардиомиоцитов и снижением плотности капиллярной сети миокарда [23]. Необходимо отметить, что повышение жесткости миокарда в настоящее время относят к наиболее ранним маркерам поражения сердца, и само по себе такое нарушение его упруго-эластических свойств ведет к электрической нестабильности сердечной мышцы, потенцирует ишемию и снижение коронарного резерва, и в конечном счете создает предпосылки для развития сердечной недостаточности [24].

Значимость расчета 2D-стрейна ЛЖ именно в продольном направлении обусловлена тем, что согласно данным клинических и экспериментальных исследований [25-27] этот показатель достоверно взаимосвязан с выраженностью фиброза в субэндокардиальных слоях миокарда, а также с уровнем в сыворотке крови тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП) 1 типа – маркера миокардиального фиброза.

Нами было выполнено исследование, одной из целей которого стала оценка антигипертензивных и органопротективных свойств ФК А/Л, в частности, влияние ее на показатели жесткости миокарда левого предсердия (ЛП) и ЛЖ у нелеченных пациентов среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [28-32]. Согласно полученным результатам 12-ти недельная

терапия ФК А/Л позволяет достичь целевого АД у 100% пациентов, обладает хорошей переносимостью, а также уменьшает выраженность гипертрофии ЛЖ и снижает жесткость миокарда ЛП и ЛЖ. Кроме того, на фоне приема ФК А/Л улучшаются упруго-эластические свойства общих сонных артерий. В подгруппе пациентов с АГ с избыточной массой тела и ожирением ФК А/Л приводит к статистически значимому снижению пульсового давления, вариабельности САД и ДАД в ночное время и сходным образом способствует улучшению упруго-эластических свойств миокарда ЛП и ЛЖ и уменьшению выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ.

Улучшение деформационных характеристик миокарда на фоне терапии А/Л согласуются с рядом предшествующих данных [33-35] о положительном влиянии иАПФ на показатели растяжимости ЛП, регресс интерстициального фиброза миокарда и электрофизиологические процессы в сердечной мышце.

Так, С.С. Brilla с соавт. [33] проводили сравнительный анализ эффектов лизиноприла и гидрохлоротиазида на регресс фиброза в миокарде ЛЖ у 35 пациентов с АГ на фоне 6-месячного периода терапии указанными препаратами. Степень фиброза определяли с помощью эндомиокардиальной биопсии и оценки общего объема фракции коллагеновых волокон, а также концентрации гидроксипролина в ткани сердца. Через 6 мес лечения в группе лизиноприла было отмечено статистически значимое уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ, чего не наблюдалось у пациентов, принимавших гидрохлоротиазид.

В исследовании J. Diez с соавт. [35] оценивали влияние терапии лизиноприлом в течение полугода у 50 нелеченных пациентов с АГ на содержание в сыворотке крови предшественников коллагена III и I типов – N-концевого пептида проколлагена III типа и C-концевого пептида проколлагена I типа, являющихся маркерами тканевого синтеза коллагена. Как известно, гипертоническое ремоделирование сердца характеризуется накоплением в нем именно коллагена III и I типа. Было обнаружено, что у пациентов с АГ сывороточная концентрация C-концевого пептида проколлагена I типа ассоциировалась с величиной иММЛЖ, а терапия лизиноприлом снижала гиперпродукцию коллагена I и III типа.

Согласно литературным данным при терапии АГ параллельно уменьшению выраженности гипертрофии ЛЖ происходит сдвиг баланса синтеза/распада коллагена в сторону регресса фиброза миокарда, о чем косвенно свидетельствует снижение концентрации C-концевого фрагмента предшественника коллагена в плазме крови [36, 37]. Способность блокаторов РААС уменьшать выраженность фиброза была под-

тверждена в ряде экспериментальных исследований. В частности, у взрослых крыс со спонтанной АГ развитие ГЛЖ и фиброза миокарда ассоциировалось с повышением экспрессии гена ТИМП и снижением коллагенозной активности [38], тогда как применение ингибиторов РААС нормализовало соотношение матриксные металлопротеиназы/ТИМП и вело к регрессу фиброза [38,39].

В настоящее время в литературе имеются единичные сведения о влиянии. Эффектах НА процессы говорить нельзя антагонистов кальция на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. Так, S.-S. Xing с соавт. [40] на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установили, что повышенная концентрация провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде ассоциирована с развитием периваскулярного фиброза в нем, и дигидропиридиновые АК способны снижать концентрацию интерлейкин-18 в ткани сердца, а также уменьшать выраженность периваскулярного фиброза сердечной мышцы. Механизм, благодаря которому интерлейкин-18 индуцирует процессы образования соединительной ткани в миокарде, связан с активацией фибробластов и запуском синтеза ими экстрацеллюлярного матрикса.

Как известно [41], интерлейкин-18 опосредует свое влияние на фибробласты, в том числе, через активацию нуклеарного фактора κВ. В этой связи интересны данные исследований последних лет, в которых предполагается, что АК [42-44] могут ингибировать ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κВ, участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в миокард. Этим, вероятно,

можно объяснить уменьшение образования внеклеточного соединительнотканного матрикса в сердечной мышце под влиянием АК, и как следствие, снижение жесткости миокарда.

По нашему мнению, все вышеуказанные патофизиологические пути опосредуют влияние составных компонентов ФК А/Л на жесткость миокарда, предотвращая развитие ГЛЖ.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует, что ФК А/Л (препарат Экватор, Гедеон Рихтер) обладает высокой антигипертензивной эффективностью, что выражается в достижении целевого уровня АД как по рутинным офисным измерениям, так и по данным суточного мониторирования, нормализует суточный профиль АД, снижает ригидность миокарда ЛЖ и ЛЖ согласно динамике эхокардиографических маркеров фиброза, имеет хороший профиль переносимости, и, тем самым, отвечает всем требованиям обновленных Европейских и Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [1, 2], являясь ФК первой линии для лечения пациентов с АГ.

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

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

References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- 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].
- Pavlopoulos H., Nihoyannopoulos P. The constellation of hypertensive heart disease. *Hellenic J Cardiol.* 2008;49(2):92-9.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *J Hypertens.* 2012;30(4):685-687. DOI:10.1097/HJH.0b013e328328350e5db.
- Jellis C., Martin J., Narula J., Marwick T.H. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):89-97. DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.047.
- Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J., et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3): pii: e005521. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.
- Monaster S., Ahmad M., Braik A. Comparison between strain and strain rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: a speckle-tracking study. *Menoufia Medical Journal.* 2014;27(2):322.
- Parati G., Stergiou G., O'Brien E., et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66. DOI:10.1097/HJH.0000000000000221.
- Ersh I.R., Zaicev V.I., Romanchuk E.V., et al. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika I Zdorov'e* 2014;2(8):74-86. (In Russ.) [Ersh I.P., Zaycev V.I., Romanchuk E.V. и др. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье.* 2014;2(8):74-86].
- Donskaja A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Evaluation of the effect of monotherapy with the Equator on hemodynamic parameters in persons with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;№ 6(4)Suppl.2:37 (In Russ.) [Донская А.А. Морозов С.Н., Морозова Е.А. Оценка влияния монотерапии Экватором на гемодинамические показатели у лиц с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2008;6(4)Приложение 2:37].
- Maceira A.M., Mohiaddin R.H. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:28. DOI:10.1186/1532-429X-14-28.
- de Simone G., Devereux R.B., Koren M.J., et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation.* 1996;93:259-65. DOI:10.1161/01.cir.93.2.259.

16. Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B., et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:198-207. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.050
17. Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L., et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:410-8. DOI:10.1016/j.jacc.2009.05.013.
18. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1138-44. DOI:10.1016/j.echo.2008.07.016.
19. Oishi Y., Miyoshi H., Iuchi A., et al. Negative impact of cardiovascular risk factors on left atrial and left ventricular function related to aortic stiffness-new application of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ J.* 2013;77:1490-8. DOI:10.1253/circj.CJ-12-1260.
20. Morris D.A., Gailani M., Vaz Pérez A., et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:651-62. DOI:10.1016/j.echo.2011.02.004.
21. Mondillo S., Cameli M., Caputo M.L., et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:898-908. DOI:10.1016/j.echo.2011.04.014.
22. Manaka M., Tanaka N., Takei Y., et al. Assessment of regional myocardial systolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy using harmonic myocardial strain imaging. *J Cardiol.* 2005;45:53-60.
23. Santos M., Shah A.M. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(5):428. DOI:10.1007/s11906-014-0428-x.
24. Gosse P. Left ventricular hypertrophy-the problem and possible solutions. *J Int Med Res.* 2005;33 Suppl 1:3A-11A. DOI:10.1177/1473230005033052.
25. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):907-11. DOI:10.1016/j.echo.2008.01.015.
26. Krämer J., Niemann M., Liu D et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J.* 2013;34(21):1587-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehs098.
27. Ishizu T., Seo Y., Kameda Y., et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2014;63(3):500-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
28. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination on Severity of Left Ventricular Hypertrophy and Parameters of Myocardial Stiffness in Patients With Hypertension *Kardiologiya.* 2016;56(11):27-37 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Влияние фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл на выраженность гипертрофии и показатели жесткости миокарда у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2016;56(11):27-37]. DOI:10.18565/cardio.2016.11.27-37.
29. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):443-53 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(4):443-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453.
30. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Koptchjonov I.I., Fomina V.M. Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 1. Features of the Daily profile of Blood Pressure and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Overweight and Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):693-8 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(5):693-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698.
31. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Koptchjonov I.I., Fomina V.M. Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 2. Anti-hypertensive and Organoprotective Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination in Patients with Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):841-50 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(6):841-50]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850.
32. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers. *Systemic Hypertension.* 2018;15(1):23-31 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертонией. *Системные Гипертензии.* 2018;15(1):23-31]. DOI:10.26442/2075-082X_15.1.23-31.
33. Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000;102:1388-93. DOI:10.1161/01.CIR.102.12.1388.
34. Tsang T.S., Barnes M.E., Abhayaratna W.P., et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol.* 2006;97:916-20. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.09.143.
35. Diez J., Laviades C., Mayor G., et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation.* 1995;91:1450-6. DOI:10.1161/01.CIR.91.5.1450.
36. Querejeta R., Varo N., Lopez B., et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000;101(14):1729-35. DOI:10.1161/01.cir.101.14.1729.
37. Lopez B., Querejeta R., Varo N. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:286-91. DOI:10.1161/01.CIR.104.3.286.
38. Varo N., Iriburu M., Varela M., et al. Chronic AT (1) blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;35(6):1197-202. DOI:10.1161/01.hyp.35.6.1197.
39. Li H., Simon H., Bocan T., Peterson J. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE- and MMP-I inhibition. *Cardiovasc Res.* 2000;46:298-306. DOI:10.1016/s0008-6363(00)00028-6.
40. Xing S.S., Tan H.W., Bi X.P., et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med.* 2008;14(7-8):395-402. DOI:10.2119/2008-00024.Xing.
41. Siddesha J.M., Valente A.J., Sakamuri S.S., et al. Acetylsalicylic acid inhibits IL-18-induced cardiac fibroblast migration through the induction of RECK. *J Cell Physiol.* 2014;229(7):845-55. DOI:10.1002/jcp.24511.
42. Matsumori A., Nunokawa Y., Sasayama S. Nifedipine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB. *Life Sci.* 2000;67:2655-61. DOI:10.1016/s0024-3205(00)00849-3.
43. Iwasaki Y., Asai M., Yoshida M., et al. Nifedipine inhibits nuclear factor-kappaB-dependent transcription in hepatic cells. *Clin. Chim. Acta.* 2004;350:151-7. DOI:10.1016/j.cccn.2004.07.012.
44. Matsubara M., Hasegawa K. Effects of benidipine, a dihydropyridine-Ca2+ channel blocker, on expression of cytokine-induced adhesion molecules and chemoattractants in human aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2004;498:303-14. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.07.086.

About the Author:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Mariya V. Lopukhina – MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostics, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Elena A. Koteeva – MD, PhD, Head of Cardiology Department №5, S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital

Andrey A. Kirichenko – MD, PhD, 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; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Сведения об авторах:

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Лопухина Мария Вадимовна – к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ГКБ им. Е.О. Мухина

Котаева Елена Александровна – к.м.н., зав. кардиологическим отделением №5, ГКБ им. С.П. Боткина

Кириченко Андрей Аполлонович – д.м.н., профессор, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет

Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины

Ольга Владимировна Благова^{1*}, Евгения Александровна Коган¹,
Всеволод Парисович Седов¹, Юлия Александровна Лутохина¹,
Александр Викторович Недоступ¹, Анна Владимировна Отт²,
Люцианна Михайловна Дашинемаева³, Елена Валерьевна Заклязьминская³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Алтайский краевой кардиологический диспансер. Россия, 656055, Барнаул, ул. Малахова, 46

³ Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского
Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2

Цель. Проанализировать сложности диагностики и особенности клинического течения болезни Данона у женщины.

Результаты. Представлено наблюдение болезни Данона у женщины 18 лет с неотягощенным семейным анамнезом. Раннее развитие мерцательной аритмии (не позднее 15 лет) в сочетании с атриовентрикулярной блокадой на фоне регулярных занятий спортом не привлекало должного внимания на протяжении 3-х лет. При обследовании выявлены: умеренная степень гипертрофии левого желудочка (до 17 мм), ее диффузный характер и одновременное вовлечение правого желудочка, признаки сердечной недостаточности вследствие выраженных рестриктивных нарушений при сохранной фракции выброса левого желудочка. Данные магниторезонансной томографии сердца (неспецифичное отсроченное накопление в миокарде) стали основанием для предположения об амилоидозе и выполнения биопсии миокарда. Ошибочный диагноз амилоидоза сердца по данным биопсии миокарда опровергнут при повторном исследовании, PAS-реакция выявила признаки болезни накопления. Диагноз болезни Данона верифицирован с помощью ДНК-диагностики (выявлена мутация с.731delG). С учетом наличия пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и высокого расчетного риска внезапной смерти имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Приводится анализ данных литературы относительно частоты и особенностей проявления болезни Данона у женщин, место данного заболевания в структуре причин гипертрофии миокарда.

Заключение. В основе как мерцательной аритмии в молодом возрасте, так и синдрома гипертрофии левого желудочка могут лежать редкие и малоизвестные в практике кардиолога первичные заболевания миокарда, что требует углубленного диагностического поиска и является критически важным для определения лечебной тактики и прогноза.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, болезнь Данона, амилоидоз, эндомикардиальная биопсия, мерцательная аритмия.

Для цитирования: Благова О.В., Коган Е.А., Седов В.П., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В., Отт А.В., Дашинемаева Л.М., Заклязьминская Е.В. Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):231-239. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-01

Cardiomyopathy with Restrictive-Hypertrophic Phenotype and Initial Morphological Diagnosis "Amyloidosis" as a Manifestation of Danon Disease in a Woman

Olga V. Blagova^{1*}, Evgeniya A. Kogan¹, Vsevolod P. Sedov¹, Yulia A. Lutokhina¹, Alexander V. Nedostup¹, Anna V. Ott², Lucianna M. Dashinemaeva³, Elena V. Zaklyazminskaya³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Altai Regional Cardiological Dispensary. Malakhova ul. 46, Barnaul, 656055 Russia

³ B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. Abrikosovsky per. 2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To analyze the difficulties of diagnosis and the clinical features of the Danon disease in women.

Results. An observation of Danon disease in a woman aged 18 years with an uncomplicated family history is presented. The early development of atrial fibrillation (at the age of not more than 15 years) in combination with atrioventricular blockade against the background of regular sports was not attracted due attention for 3 years. The examination revealed: a moderate degree of left ventricular hypertrophy (up to 17 mm), its diffuse nature and simultaneous involvement of the right ventricle, signs of heart failure due to severe restrictive disorders with preserved ejection fraction. Cardiac magnetic resonance imaging data (non-specific late gadolinium enhancement) became the basis for the assumption of amyloidosis and the implementation of a myocardial biopsy. An erroneous diagnosis of cardiac amyloidosis according to myocardial biopsy was refuted during a second study, the PAS reaction revealed signs of storage disease. The diagnosis of Danon disease was verified using DNA diagnostics (c.731delG mutation was detected). Due to the presence of unsustained paroxysmal ventricular tachycardia and a high calculated risk of sudden death, cardioverter-defibrillator was implanted.

The analysis of literature data on the frequency and the manifestation of Danon disease in women, the place of this disease in the structure of the causes of myocardial hypertrophy is given.

Conclusion. Atrial fibrillation at a young age and left ventricular hypertrophy syndrome can develop due to primary myocardial diseases not well known in the practice of a cardiologist. They require an in-depth diagnostic search; their identification is critical for determining treatment tactics and prognosis.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, Danon disease, amyloidosis, endomyocardial biopsy, atrial fibrillation.

For citation: Blagova O.V., Kogan E.A., Sedov V.P., Lutokhina Y.A., Nedostup A.V., A.V. Ott, Dashinemaeva L.M., Zaklyazminskaya E.V. Cardiomyopathy with Restrictive-Hypertrophic Phenotype and Initial Morphological Diagnosis “Amyloidosis” as a Manifestation of Danon Disease in a Woman. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):231-239. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-01

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

Received / Поступила: 28.12.2019

Accepted / Принята в печать: 20.02.2020

Введение

Выраженные структурные и функциональные изменения сердца, выявленные в молодом возрасте и при отсутствии явных внешних причин, всегда наводят на мысль о врожденном характере заболевания. При отсутствии признаков врожденных пороков сердца в круг дифференциальной диагностики включаются миокардиты и кардиомиопатии. Среди последних наиболее частой, в том числе, и среди молодых пациентов, является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), основным проявлением которой является собственно гипертрофия миокарда, преимущественно левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем синдром первичной (не обусловленной перегрузкой ЛЖ) гипертрофии весьма неоднороден по своей генетической природе и требует дальнейшей дифференциальной диагностики.

«Классическая» ГКМП (которая в строгом смысле только и должна называться этим термином) обусловлена, как уже хорошо известно, патогенными мутациями в генах различных саркомерных белков (миозина, миозин-связывающего протеина С, актина и пр.). Однако к гипертрофии миокарда ЛЖ приводит и целый ряд несаркомерных генетически детерминированных заболеваний миокарда – это касается в первую очередь болезней накопления (лизосомных, гликогеновых), а также инфильтративных заболеваний (среди них наиболее частым является амилоидоз). Окончательная верификация того или иного варианта первичной гипертрофии ЛЖ требует проведения ДНК-диагностики, однако этому этапу всегда предшествует клинко-инструментальная, а в ряде случаев и морфологическая диагностика, которая помогает определиться с диагнозом.

Представляем клиническое наблюдение необычного варианта первичной гипертрофии ЛЖ у очень молодой (особенно для «взрослых» кардиологов) пациентки, в котором сложности возникали на разных этапах диагностики, что можно объяснить большой редкостью относительно недавнего описанного заболевания и вариативностью его клинической картины, особенно, у женщин.

Клиническое наблюдение

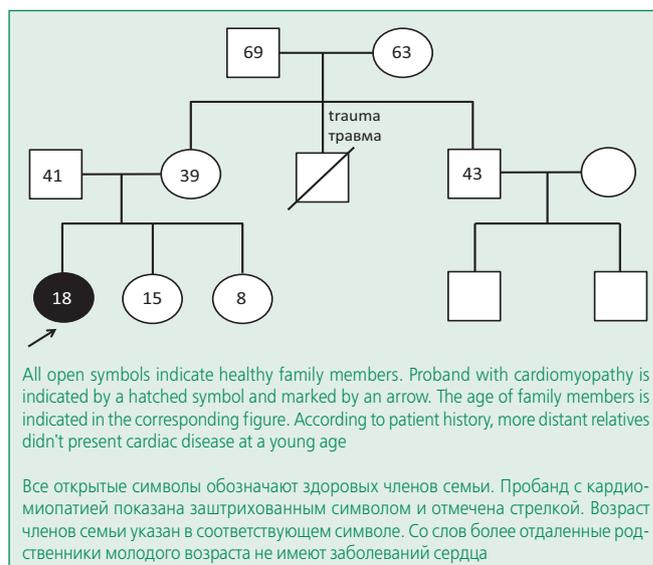
Большая Г., 18 лет, поступила в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В.Н. Виноградова 9 января 2019 г. с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках (подъем на 1-2 этажа), учащенное неритмичное сердцебиение в положении лежа.

Из анамнеза: в семье о случаях заболевания сердца в молодом возрасте не известно (рис. 1).

Росла и развивалась в соответствии с возрастом, физические нагрузки переносила хорошо, серьезно занималась волейболом, лыжным спортом.

По данным представленной амбулаторной карты на электрокардиограмме (ЭКГ) с 2015 г. (с 15 лет) регистрируется фибрилляция предсердий (ФП), однако пациентка и ее родители об этом не знали. Продолжала активно заниматься спортом; при этом отмечался некоторый избыток веса. Обследований не проводилось.

Диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия» впервые поставлен в 2018 г. при плановом обследовании для получения водительских прав. С 2018 г. стала отмечать одышку при физической нагрузке



**Figure 1. Genealogy: family tree of patient G.
Рисунок 1. Родословная семьи пациентки Г.**

(подъем на 3 этаж, занятия волейболом). В октябре 2018 г. во время медосмотра было впервые обращено внимание на наличие ФП, желудочковой экстрасистолии. Направлена в поликлинику Алтайского краевого кардиологического диспансера.

При эхокардиографии (ЭХО-КГ): умеренное увеличение левого предсердия (ЛП; 51 мм), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 5,5 см, фракция выброса (ФВ) 63%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ 1,3 см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 40 мм рт.ст. Был начат прием ривароксабана 20 мг. В ноябре 2018 г. была госпитализирована в Алтайский краевой кардиологический диспансер с целью уточнения диагноза.

На ЭКГ – ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин, желудочковая экстрасистолия. При ЭХО-КГ – повышенная трабекулярность обоих желудочков (соотношение некомпактного и компактного слоев 1,3:1), МЖП 1,4 см. При коронарографии изменений коронарных артерий не выявлено. В связи с паузами до 4,2 с начата терапия бета-адреноблокаторами прекращена, регистрировалось 2,8 тыс желудочковых экстрасистол, 2 пароксизма неустойчивой желудочковой тахикардии.

С целью уточнения природы заболевания миокарда выполнена эндомикардиальная биопсия правого желудочка – изменения описаны как субэндокардиальный фиброз, неравномерность кардиомиоцитов (некоторые истончены, часть гипертрофирована), единичные отложения конго-позитивного материала перимиоцитарно, при иммуногистохимическом анализе воспалительных изменений в миокарде нет (CD20 totally негативно, CD3 позитивно в единичных лимфоцитах в интерстиции). В связи с морфологическими данными

в пользу амилоидоза выполнена магнито-резонансная томография (МРТ) сердца – отмечены умеренное увеличение предсердий, гипертрофия стенок ЛЖ (МЖП до 17 мм), повышенная трабекулярность обоих желудочков. Выявлено неспецифичное отсроченное накопление в миокарде. Продолжена терапия ривароксабаном, в связи с подозрением на амилоидоз сердца направлена в ФТК.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы нормальной окраски, влажности. Рост 168 см; Вес 80 кг, индекс массы тела 28,3 кг/м². Белые стрии растяжения на боковых поверхностях кожи живота. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца аритмичные, приглушены, шумов нет, ЧСС 64 уд/мин, АД 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный.

В стандартных анализах крови отмечены лишь небольшое повышение уровня аспарагиновой трансаминазы (52 ед/л) и лактатдегидрогеназы (718 ед/л), в остальном без отклонений от нормы; уровень креатинкиназы крови 92 ед/л. При иммунологическом исследовании выявлено повышение уровня анти-О-стрептолизина (349 ед/мл при норме до 200) и антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов в минимальном титре (1:40); уровень антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, волокон проводящей системы сердца в норме, генома кардиотропных вирусов в крови не найдено. Анализ мочи в пределах нормы.

На ЭКГ (рис. 2) при поступлении и в течение всей госпитализации регистрировались ФП с ЧСС 58-74 уд/мин, единичные желудочковые экстрасистолы. Имелись выраженные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (индекс Соколова-Лайона 44 мм), отрицательные зубцы Т в I, II, aVL, V5-V6 отведениях. QRS

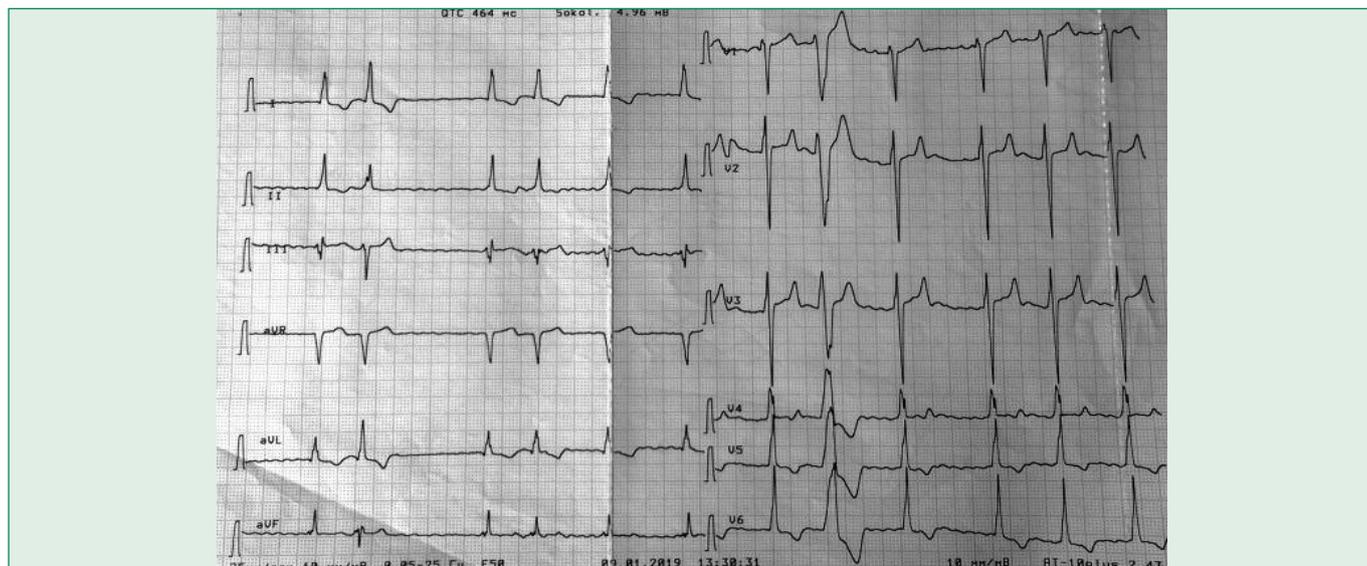


Figure 2. Electrocardiogram of patient G. on admission (description in the text)

Рисунок 2. Электрокардиограмма больной Г. при поступлении в клинику (описание в тексте)

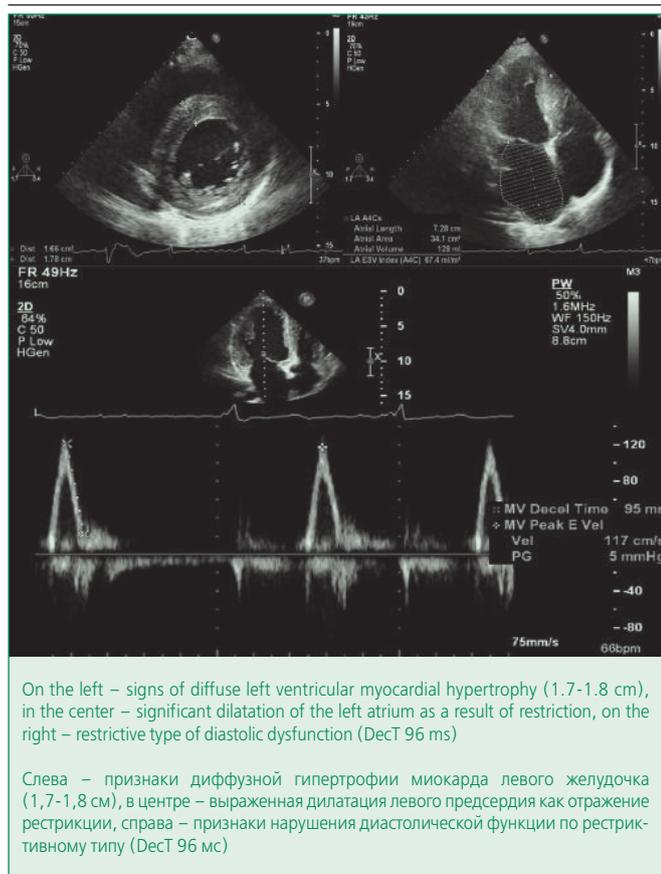


Figure 3. Echocardiograms of patient G., 18 years old
Рисунок 3. Эхокардиограммы больной Г., 18 лет

118 мс, QT/QTc 418/464 мс. При Холтеровском мониторинговании ЭКГ, проведенном на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг, максимальная пауза составила 3632 мс, пауз более 2,0 с, всего – 1397 (равномерно в течение всего дня), ЧСС: днем 50-101 уд/мин (средняя днем – 65 уд/мин), ночью 38-71 уд/мин (средняя ночью – 54 уд/мин). Желудочковые экстрасистолы полиморфные, всего – 1954, 35 куплетов, 4 триплета, 5 пробежек желудочковой тахикардии (4-8 RR) с ЧСС 120 уд/мин, преимущественно в дневное время. ST-T без значимой динамики. При рентгенографии органов грудной клетки – признаки застоя в малом круге кровообращения.

При ЭХО-КГ (рис. 3) отмечены увеличение ЛП (5,6 см, 144 мл, 75 мл/м²), КДР ЛЖ 5,5 см, выраженная симметричная гипертрофия ЛЖ (МЖП 1,5 см, задняя стенка до 1,7 см) с повышением его трабекулярности, конечный диастолический объем 137 мл, 71 мл/м², конечный систолический объем 53 мл, ФВ 61%, нарушений локальной сократимости нет, выявлена значительная диастолическая дисфункция ЛЖ (DecT 95 мс, E/med E` 20,3; E/lat E` 10,4). Обращала на себя внимание гиперэхогенность миокарда ЛЖ, что могло указывать на болезнь накопления. Правый желудочек 2,7 см, стенка 0,8 см, TAPSE 1,9 см, правое предсердие 64 мл, 33 мл/м². Имеется минимальная регургитация

на митральном, трикуспидальном клапанах (I степени), умеренная легочная гипертензия (СДЛА 45 мм рт.ст.). Нижняя полая вена расширена, на вдохе спадается менее 50%. Сепарация листков перикарда до 6 мм, выпот менее 100 мл.

Таким образом, подтверждено наличие диффузной гипертрофии левого (до 17 мм) и правого (до 7 мм) желудочков при сохранной систолической функции обоих. Учитывая возраст больной, столь раннее развитие аритмии и гипертрофии ЛЖ, выраженный синдром гипертрофии ЛЖ на ЭКГ и сохранную систолическую функцию диагноз амилоидоза представлялся крайне маловероятным. В анализах крови и мочи свободных легких цепей иммуноглобулинов не выявлено. **Гистологические препараты** (биопсия миокарда правого желудочка) консультированы на кафедре патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова: четыре кусочка стенки правого желудочка, кусочки не ориентированы. Эндокард склерозирован. Миокард с неравномерной гипертрофией кардиомиоцитов, крупными очагами склероза. Кардиомиоциты с «пустой» цитоплазмой в перинуклеарной зоне. При окраске по Ван Гизону слабо выраженный склероз. Данных за отложения амилоида при исследовании в поляризующем свете и при повторной окраске конго красным не получено (рис. 4). Дополнительно выполнено окрашивание ШИК-реактивом, при котором отмечена положительная реакция (накопление ШИК-положительной субстанции под сарколеммой, отдельные кардиомиоциты содержат крупные ШИК+ гранулы, полностью заполнены ШИК+ материалом), не выявлено хаотичного расположения кардиомиоцитов, что, наряду с гиперэхогенностью миокарда при ЭХО-КГ, существенно повышало вероятность болезни накопления.

Пациентка консультирована генетиком: наиболее вероятным представлялась одна из болезней накопления (кардиальная форма гликогеноза? лизосомные болезни накопления? нарушение окисления жирных кислот?), взята кровь для проведения таргетной ДНК-диагностики в генах *PRKAG2* (сердечный гликогеноз), *LAMP2* (болезнь Данона), *XGAL* (болезнь Фабри). Отсутствие экстракардиальной симптоматики и семейного накопления делает менее вероятными лизосомные болезни накопления (в том числе, болезнь Данона), но не позволяет их исключить. Нельзя было также полностью исключить диагноз саркомерной кардиомиопатии с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом, в пользу которой свидетельствовало наличие повышенной трабекулярности ЛЖ. При отсутствии диагностических находок в таргетных генах планировалось полноэкзомное секвенирование, учитывая высокое генетическое разнообразие гликогенозов и митохондриальных болезней.

Cardiomyopathy in Danon Disease
Кардиомиопатия при болезни Данона

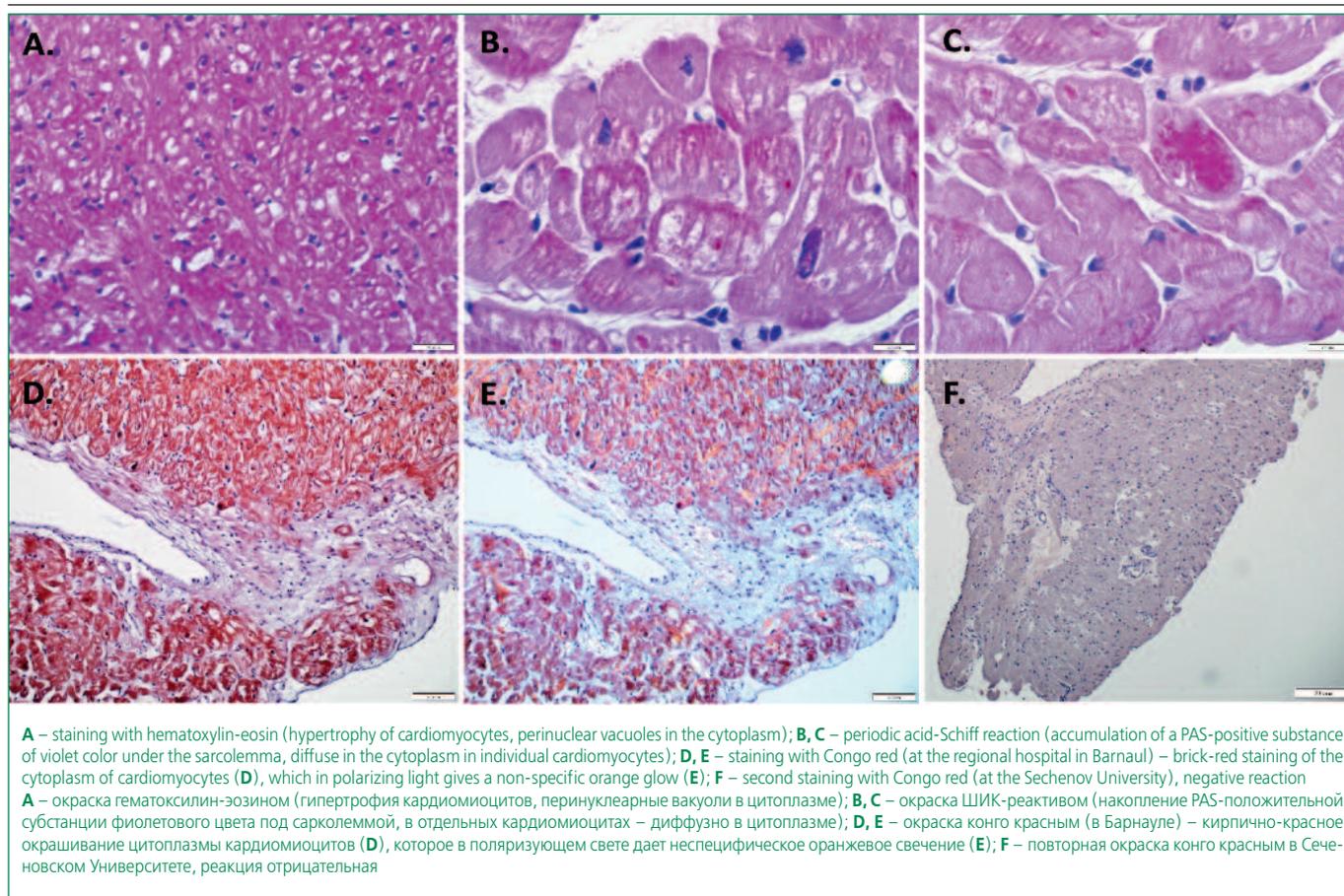


Figure 4. Endomyocardial biopsy samples of the right ventricle of patient G., 18 years old
Рисунок 4. Эндомиокардиальные биоптаты правого желудочка больной Г., 18 лет

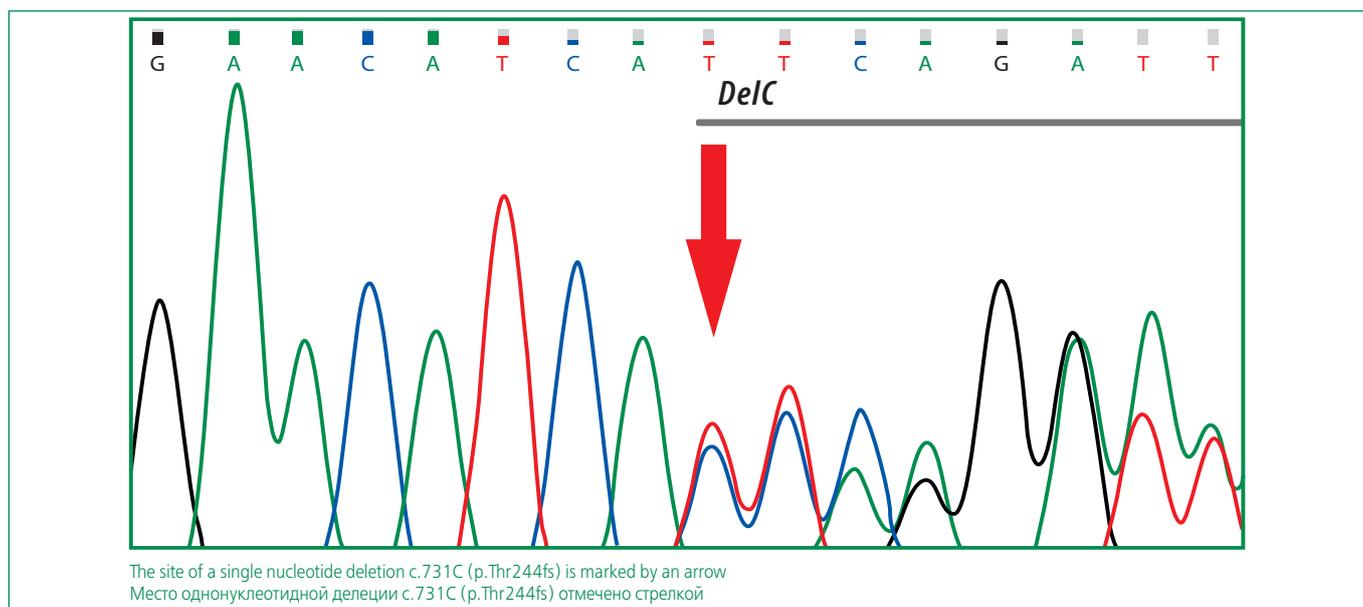


Figure 5. Fragment of direct sequencing by Sanger in exon 5 of the *LAMP2* gene
Рисунок 5. Фрагмент прямого секвенирования по Сенгеру экзона 5 гена *LAMP2*

В связи с атриовентрикулярной блокадой увеличенные дозы бета-адреноблокаторов (к моменту выписки 1,25 мг) или назначение антиаритмиков III класса не

представлялось возможным: имелись показания к постоянной кардиостимуляции. Кроме того, расчетный риск внезапной смерти по калькулятору HCM Risk-SCD

составил 8,9% за 5 лет, что является показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Учитывая риск тромбоэмболических осложнений (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc), наличие некомпактного миокарда, выраженных рестриктивных изменений со значительным увеличением ЛП продолжена антикоагулянтная терапия. Дополнительно назначены периндоприл 5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 5-10 мг. Состояние улучшилось: отмечено уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Рекомендовано избегать занятий спортом. В марте 2019 г. по месту жительства имплантирован ИКД, срабатываний пока не отмечено.

На первом этапе ДНК-диагностики методом секвенирования по Сенгеру в гене *LAMP2* была выявлена делеция с.731delC в гетерозиготном состоянии, что позволило верифицировать у пациентки болезнь Данона (рис. 5).

Обсуждение

Необычность представленного наблюдения состоит в редкости самого заболевания и неполной манифестации его системных проявлений у молодой женщины. Болезнь Данона – одно из немногих известных X-сцепленных доминантных заболеваний, было описано лишь в 1981 г., и относится к наследственным лизосомным болезням накопления, связанных с нарушениями процессов аутофагии. В ее основе лежат мутации в гене *LAMP2* (lysosomal-associated membrane protein 2). Самой характерной особенностью болезни Данона является ее крайне неблагоприятный прогноз – уже к 20 годам развиваются хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и аритмии, до 30 лет в отсутствие трансплантации сердца пациенты мужского пола практически не доживают.

В диагностике помогает еще целый ряд весьма характерных признаков: диффузная и резко выраженная гипертрофия миокарда (в типичных случаях толщина миокарда ЛЖ у пациентов «взрослых» кардиологов превышает 3 см) с прогрессирующим снижением ФВ и выраженными нарушениями диастолы по рестриктивному типу, что создает крайне неблагоприятную комбинацию и приводит к быстрому нарастанию ХСН. Утолщенный миокард акустически неоднороден, имеет характерный «полосатый» вид в М-режиме, могут определяться глубокие расщелины в его толще, которые соответствуют критериям некомпактного миокарда. На ЭКГ, помимо резко выраженных критериев гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайона может превышать 10 см), нередко выявляются признаки предвозбуждения (укороченный интервал PQ).

Из внесердечных проявлений весьма характерны умственная отсталость, мышечная слабость, ретинопатия (пигментный ретинит); в крови может быть выявлено повышение уровней креатинкиназы и печеночных

ферментов; при морфологическом исследовании отмечаются мелкие включения PAS-положительной субстанции в кардиомиоцитах; высоко информативно также иммуногистохимическое исследование, которое устанавливает полное отсутствие белка LAMP2, однако этот тест высоко информативен только у мужчин с мутациями, нарушающими экспрессию белка. Диагноз подтверждается или исключается путем ДНК-диагностики в гене *LAMP2* (заболевание, насколько это известно на сегодня, является моногенным). Частота его даже среди других форм первичной ГКМП составляет менее 5% [1], в нашем собственном регистре 46 больных с первичной гипертрофией миокарда она составила 4% [2]. Необходимо подчеркнуть, что оба наших пациента с болезнью Данона из этого регистра были мальчиками, имевшие, наряду с массивной (до 3 см) гипертрофией ЛЖ, и типичные внекардиальные проявления болезни (умственную отсталость, повышение уровня печеночных ферментов и креатинкиназы): это делало диагноз болезни Данона наиболее вероятным еще до получения результатов ДНК-диагностики.

В представленном клиническом наблюдении болезнь накопления рассматривалась как наиболее вероятная причина гипертрофии миокарда, однако болезнь Данона была далеко не первой в ряду возможных причин накопления; кроме того, нельзя было до конца исключить и истинную (саркомерную) ГКМП. Как это бывает практически всегда, первым диагнозом, поставленным пациентке в 18 лет, был именно диагноз ГКМП, и для этого были основания (выраженная диффузная гипертрофия ЛЖ, далеко выходящая за рамки «спортивного сердца»). Тем не менее, были и особенности, которые заставляли сомневаться в диагнозе «банальной» ГКМП: в первую очередь, это необычное раннее развитие устойчивой ФП в сочетании с нарушениями АВ проводимости и прогрессирующей на этом фоне ХСН при отсутствии внутрижелудочковой обструкции. Декомпенсированная форма саркомерной ГКМП является далеко не частым ее вариантом и развивается не более чем у 5% больных с саркомерными формами в среднем через 8 лет от дебюта болезни [3]. Не совсем типичны для ГКМП и само отсутствие обструкции (диффузная форма дает больше оснований для поиска иных заболеваний) и поражение правого желудочка, на которое впервые обращено внимание лишь в ФТК.

Весьма необычным представляется отсутствие должного внимания к молодой пациентке, какому-либо обследованию и лечению на протяжении как минимум 3-х лет после выявления у нее устойчивой ФП: она не знала о своем заболевании и продолжала активно заниматься спортом вплоть до появления выраженной одышки. Активные занятия соревновательным спортом в анамнезе пациентки также вначале

ставили под сомнение болезнь Данона – для этого заболевание характерна умеренно прогрессирующая дистальная миопатия, которая плохо сочетается с лыжными и волейбольными достижениями. Лишь в Алтайском краевом кардиологическом диспансере было проведено современное полноценное обследование, включавшее МРТ сердца и биопсию миокарда, но и оно не позволило поставить нозологический диагноз. Основную интригу внесла интерпретация данных биопсии в пользу амилоидоза. При пересмотре микропрепаратов, окрашенных конго красным, мы наблюдали лишь неспецифическое свечение, еще раз убедившись в важности такого теста, как оценка свечения в поляризуемом свете: обязательного для амилоидоза яблочно-зеленого свечения в препаратах не было. Повторная окраска препаратов миокарда конго красным в нашей лаборатории вообще дала отрицательный результат. Произведено дополнительное окрашивание ШИК-реактивом, которое всегда должно применяться при подозрении на болезнь накопления, и оно оказалось информативным.

Однако и до получения результатов повторного исследования морфологического материала диагноз амилоидоза представлялся нам крайне маловероятным. И это, в первую очередь, связано с возрастом больной – можно сказать, что в возрасте 15-18 лет амилоидоз сердца практически не бывает. Сердце поражается при нескольких формах амилоидоза (врожденный и приобретенный транстиретиновый, первичный AL, очень редко – AA-амилоидоз), однако ни одна из этих форм не развивается у детей. Наиболее рано (но обычно не ранее 30 лет) развивается первичный AL-амилоидоз, однако это одновременно и наиболее злокачественная форма амилоидоза сердца, которая за три года без лечения, как правило, приводит к гибели больных. У нашей пациентки никаких признаков системного поражения, характерного для AL-амилоидоза или миеломной болезни, не было; для окончательного исключения диагноза проведено исследование на легкие цепи иммуноглобулинов, ожидаемо давшее отрицательный результат.

Кроме возраста, диагнозу амилоидоза сердца противоречила ЭКГ: у пациентов с амилоидозом может не быть снижения вольтажа комплексов QRS, патологических зубцов Q или комплексов QS [4], но и столь выраженный синдром гипертрофии ЛЖ для них не характерен. ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ наблюдаются обычно при истинных болезнях накопления (когда патологическая субстанция скапливается внутри кардиомиоцитов и приводит к их псевдогипертрофии), тогда как при инфильтративных болезнях (к которым относится амилоидоз) электрически неактивная субстанция откладывается вокруг кардиомиоцитов, со временем приводя к значительному уменьшению ам-

плитуды электрического сигнала от них. Данные МРТ сердца, представленные нам в форме протокола, не были убедительны ни в отношении амилоидоза, ни в отношении какой-либо другой болезни накопления. Помимо амилоидоза, для которого характерно диффузное субэндокардиальное накопление гадолиния, относительно специфичный паттерн описывают при болезни Фабри (накопление в базальных отделах нижней боковой стенки ЛЖ [5]), однако накопление в тех же зонах возможно и при болезни Данона, и при митохондриальных миопатиях; построить на этом диагноз невозможно.

В нашем случае клиническая картина не была в полной мере патогномонична ни для одной из болезней накопления (не было поражения почек, нейропатии, пигментного ретинита, сахарного диабета, скелетных дисплазий, миопатии, ангиокератом и пр.), требовалась дифференциальная диагностика между несколькими заболеваниями, которая могла быть успешной только при выявлении патогенных мутаций. Из дополнительных возможностей не были использованы лишь иммуногистохимическое исследование на белок LAMP2 в миокарде (однако болезнь Данона была не самой вероятной, и в данном случае тест у женщины не был бы отрицательным) и определение уровней лактата и пирувата для оценки вероятности митохондриальных кардиомиопатий; в то же время исследование уровня альфа-галактозидазы для диагностики болезни Фабри у женщин значения не имеет. Проведение ДНК-диагностики (вплоть до полногеномного секвенирования при отрицательных результатах целевых исследований) было оптимальным и быстро дало окончательный результат.

Этапы диагностики можно представить следующим образом: выявление гипертрофии миокарда ЛЖ – определение ее первичного характера – получение данных в пользу болезни накопления (сомнительность диагноза истинной, саркомерной ГКМП) – безуспешные попытки нозологической клинко-лабораторной диагностики (в т.ч. с ошибочным предположением об амилоидозе на основании биопсии миокарда) – целевая генетическая диагностика. Следует отметить, что в этом ряду могло не быть биопсии миокарда – вероятность амилоидоза в возрасте 18 лет заведомо была крайне мала, а для дифференциальной диагностики отдельных болезней накопления биопсия миокарда не дает достаточно сведений, подтверждая обычно лишь групповой диагноз (накопление ШИК-реактива), что полезно, но не обязательно. При наличии такой возможности мы бы рекомендовали сразу прибегать к ДНК-диагностике.

Случаи болезни Данона у женщин неоднократно описаны в литературе [6-8]. По результатам анализа 146 опубликованных в литературе случаев болезни

женщины составили 38% больных [9]; их главными особенностями были не только меньшая частота внесердечных проявлений, но и более частое выявление фенотипа дилатационной кардиомиопатии (29,3%), в то время как поражение сердца у мужчин в 96,2% случаев протекало как ГКМП. В целом, как это свойственно X-сцепленным доминантным заболеваниям, она протекает у женщин менее тяжело, чем у мужчин, однако известны случаи и трансплантации сердца по поводу терминальной ХСН, в том числе, у женщин старше 40 лет [10], и внезапной смерти у пациенток с признаками предвозбуждения и АВ блокады, что расценено авторами как аритмогенный фенотип болезни [11]. В то же время до развития аритмических событий эти женщины могли оставаться бессимптомными, имея лишь структурные изменения в миокарде (например, отсроченное накопление по данным МРТ). В китайской серии наблюдений все 3 женщины с патогенными мутациями в гене *LAMP2* оставались бессимптомными при наличии у них изменений на ЭКГ и умеренной гипертрофии ЛЖ по данным ЭХО-КГ [8].

В 2019 г. опубликованы результаты наблюдения в испанском регистре пациентов с болезнью Данона, включающем 27 больных: мужчинам, как это подтверждают и наши наблюдения, была свойственна существенно большая частота внекардиальных проявлений – миопатия отмечена у 80% мужчин, расстройства обучения – у 83% и зрительные нарушения – у 63% (в сравнении с 5%, 0% и 27% у женщин) [7]. Кардиальные симптомы появлялись у женщин существенно позже, чем у мужчин (в среднем в 37 и в 23 года соответственно), а неблагоприятные исходы (смерть/трансплантация) после 4 лет наблюдения возникали реже (в 43% и 67%, соответственно). Тем не менее, назвать течение благоприятным у них тоже нельзя. По данным комплексного анализа неблагоприятные исходы наблюдались у мужчин и женщин одинаково часто (в 37% и 32%), но у женщин они наступали позднее (в 21 и в 38 лет, соответственно) [9].

Наиболее сложным, как и при многих других генетически детерминированных кардиомиопатиях, является вопрос профилактической терапии (в т. ч. профилактики внезапной смерти) у бессимптомных или малосимптомных носителей мутаций, что как раз более характерно для женщин. Закономерно, что при небольшой давности изучения болезни и ведущей роли ХСН в ряду причин смерти специальные рекомендации по имплантации ИКД при болезни Данона не разработаны. В большинстве случаев для определения риска внезапной смерти пользуются калькулятором, предложенным, в первую очередь, для саркомерной ГКМП [1]. Ко многим больным на стадии декомпенсации применимы также рекомендации по имплантации ИКД при дилатационной кардиомиопатии,

в т.ч. такое показание, как необходимость дожития до трансплантации сердца.

Мы исходили из наличия у нашей больной показаний к постоянной кардиостимуляции (атриовентрикулярная блокада с паузами более 3 с и невозможность назначения адекватных доз бета-адреноблокаторов) в сочетании с дополнительными факторами риска внезапной смерти (неустойчивая желудочковая тахикардия). С учетом выраженной гипертрофии ЛЖ и дилатации ЛП расчетный риск внезапной смерти превысил у нее 8% – в этой ситуации имплантация обычного ЭКС не могла быть оптимальной. В дальнейшем можно ожидать прогрессирования сердечной недостаточности (в эксплантированных сердцах описывают выраженный фиброз [11], чего мы пока не наблюдали), которое рано или поздно поставит вопрос о трансплантации сердца. С учетом уже имеющейся ХСН очень сомнительной выглядит перспектива беременности у нашей больной, хотя случаи успешного вынашивания беременности у бессимптомных женщин описаны [11]. Безусловно, необходим полный отказ пациентки от занятий спортом и тщательное наблюдение за ней с периодичностью не реже раза в полгода, которое позволит при необходимости своевременно перейти к более активной лечебной тактике.

Заключение

Представлено наблюдение болезни Данона у женщины 18 лет с неотягощенным семейным анамнезом, верифицированной с помощью ДНК-диагностики (выявлена мутация с.731delG). Особенности данного случая стали женский пол пациентки, раннее развитие ФП (не позднее 15 лет) в сочетании с атриовентрикулярной блокадой на фоне регулярных занятий спортом и отсутствие врачебного внимания к этой проблеме на протяжении 3-х лет, умеренная на сегодня степень гипертрофии ЛЖ (до 17 мм), ее диффузный характер и одновременное вовлечение правого желудочка, развитие ХСН вследствие выраженных рестриктивных нарушений при сохранной ФВ, ошибочный диагноз амилоидоза сердца по данным биопсии миокарда, опровергнутый при повторном исследовании. С учетом наличия пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и высокого расчетного риска внезапной смерти имплантирован ИКД, проводится антикоагулянтная и кардиотропная терапия, необходимо регулярное наблюдение для своевременной постановки вопроса о трансплантации сердца.

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

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

References / Литература

1. Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(39):2733-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019].
3. Biagini E., Olivetto I., Iacone M., et al. Significance of sarcomere gene mutations analysis in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;114(5):769-76. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.05.065.
4. Rapezzi C., Merlino G., Quarta C.C., et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
5. Perry R., Shah R., Saeidi M., et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1230-42. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.11.039.
6. Toib A., Grange D.K., Kozel B.A., et al. Distinct clinical and histopathological presentations of Danon cardiomyopathy in young women. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):408-10. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.019.
7. Stevens-Lapsley J.E., Kramer L.R., Balter J.E., et al. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon disease. *Muscle Nerve*. 2010;42(6):908-14. DOI:10.1002/mus.21811.
8. He J.Q., Wang Y., Meng Y., et al. Clinical characterization of patients with Danon disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(7):594-7.
9. Brambatti M., Caspi O., Maolo A., et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes. *Int J Cardiol*. 2019; 286:92-98. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
10. Samad F., Jain R., Jan M.F., et al. Malignant cardiac phenotypic expression of Danon disease (LAMP2 cardiomyopathy). *Int J Cardiol*. 2017;245:201-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.06.031.
11. Miani D., Taylor M., Mestroni L., et al. Sudden death associated with Danon disease in women. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):406-11. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.09.024.

About the Authors:

Olga V. Blagova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Evgeniya A. Kogan – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, Sechenov University

Vsevolod P. Sedov – MD, PhD, Professor, Chair of Radiation Diagnostics, Sechenov University

Yulia A. Lutokhina – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Alexander V. Nedostup – MD, PhD, Professor, Researcher, Cardiology Research Department, Sechenov University

Anna V. Ott – MD, PhD, Cardiologist, Altai Regional Cardiological Dispensary

Lucianna M. Dashinemaeva – Junior Researcher, Laboratory of Medical Genetics, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Elena V. Zaklyazminskaya – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Medical Genetics, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Сведения об авторах:

Благова Ольга Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Коган Евгения Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, Сеченовский Университет

Седов Всеволод Парисович – д.м.н., профессор, кафедра лучевой диагностики, Сеченовский Университет

Лутохина Юлия Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Недоступ Александр Викторович – д.м.н., профессор, н.с., Научно-исследовательский отдел кардиологии, Сеченовский Университет

Отт Анна Владимировна – к.м.н., кардиолог, Алтайский краевой кардиологический диспансер

Дашинемаева Люцианна Михайловна – м.н.с., лаборатория медицинской генетики, РНЦХ им. академика Б.В. Петровского

Заклязьминская Елена Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, РНЦХ им. академика Б.В. Петровского

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Скорость клубочковой фильтрации, ее ассоциации с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования ЭССЕ-РФ-2

Светлана Анатольевна Шальнова¹, Сергей Алексеевич Максимов^{1*},
Юлия Андреевна Баланова¹, Светлана Евгеньевна Евстифеева¹,
Асия Эмверовна Имаева¹, Анна Владимировна Капустина¹,
Галина Аркадьевна Муромцева¹, Владимир Ильич Тарасов¹,
Инна Анатольевна Викторова², Андрей Николаевич Редько³,
Наталья Николаевна Прищепа⁴, Сергей Степанович Якушин⁵,
Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

² Омский государственный медицинский университет. Россия 644099, Омск, ул. Ленина, 12

³ Кубанский государственный медицинский университет
Россия 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

⁴ Центр медицинской профилактики Республики Карелия. Россия, 185000, Петрозаводск, ул. Кирова, 3

⁵ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Россия 390026, Рязань, Высоковольтная ул., 9

Цель. Изучение влияния социальных детерминант на частоту категорий скорости клубочковой фильтрации (СКФ) различного уровня, а также ассоциаций с рядом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиоваскулярных факторов риска среди населения четырех регионов Российской Федерации (РФ), включенных в ЭССЕ-РФ-2.

Материал и методы. Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование (ЭССЕ-РФ-2)». Всего в анализ включено 6681 человек 25-64 лет из 4-х регионов РФ. Для расчета СКФ по уровню креатинина в крови использовали формулу СКД-ЕПІ. Для статистического анализа выделяли группу с нормальной СКФ (равно или более 90 мл/мин/1,73 м²), с начальным снижением СКФ (менее 90 мл/мин/1,73 м²), и со снижением СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²). Для многофакторной оценки и корректировки результатов на социально-демографические характеристики применялся обобщенный линейный/нелинейный анализ (GLM).

Результаты. Средний уровень СКФ во всей выборке составил 97,8±16,6 мл/мин/1,73 м²; 29,0% характеризуются начальным снижением СКФ, 1,6% – сниженным СКФ. Наиболее значимо с уровнем СКФ ассоциируется возраст. По результатам многофакторного анализа статистически значимо ассоциируются с начальным снижением СКФ: гиперхолестеринемия (отношение шансов [ОШ] 1,22; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,14-1,30), гипертриглицеридемия (ОШ 1,09; 95%ДИ 1,02-1,17), гиперурикемия (ОШ 1,51; 95%ДИ 1,39-1,63), отсутствие курения (ОШ 0,79; 95%ДИ 0,73-0,85), заболевания почек в анамнезе (ОШ 1,13; 95%ДИ 1,04-1,22). С более выраженным снижением СКФ ассоциируются артериальная гипертензия (ОШ 1,48; 95%ДИ 1,07-2,05), низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ОШ 1,36; 95%ДИ 1,04-1,79), гипертриглицеридемия (ОШ 1,37; 95%ДИ 1,08-1,76), гиперурикемия (ОШ 2,49; 95%ДИ 1,97-3,16), гипергликемия (ОШ 1,35; 95%ДИ 1,01-1,80), инфаркт миокарда (ОШ 1,63; 95%ДИ 1,13-2,36) и заболевания почек в анамнезе (ОШ 1,50; 95%ДИ 1,16-1,93).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о большем количестве факторов и заболеваний, ассоциированных с низкой СКФ по сравнению с начальным снижением, что подчеркивает необходимость раннего выявления признаков хронической болезни почек, особенно у пожилых людей, у лиц с метаболическим синдромом, гипертонией или сахарным диабетом, а также заболеваниями почек в анамнезе.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, заболевания почек, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, эпидемиологические исследования.

Для цитирования: Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Тарасов В.И., Викторова И.А., Редько А.Н., Прищепа Н.Н., Якушин С.С., Драпкина О.М. Скорость клубочковой фильтрации, ее ассоциации с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования ЭССЕ-РФ-2. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):240-249. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-09

Glomerular Filtration Rate, its Association with Risk Factors and Cardiovascular Diseases. The Results of the ESSE-RF-2 Study

Svetlana A. Shalnova¹, Sergey A. Maksimov^{1*}, Yulia A. Balanova¹, Svetlana E. Evstifeeva¹, Asiya E. Imayeva¹, Anna V. Kapustina¹, Galina A. Muromtseva¹, Vladimir I. Tarasov¹, Inna A. Viktorova², Andrey N. Redko³, Natalia N. Prishchepa⁴, Sergey S. Yakushin⁵, Oxana M. Drapkina¹

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

² Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

³ Kuban State Medical University. Mitrofana Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Aim. To study the influence of social determinants on the frequency of glomerular filtration rate (GFR) categories of various levels, as well as associations with a number of cardiovascular diseases (CVD) and cardiovascular risk factors among the population of four Russian regions included in the ESSE-RF-2.

Material and methods. The study was performed as part of a multicenter epidemiological study "Epidemiology of cardiovascular diseases in the regions of the Russian Federation. The second study (ESSE-RF-2)". In total, 6681 people 25-64 years old from 4 regions of Russian Federation were included in the analysis. The CKD-EPI formula was used to calculate GFR by blood creatinine level. Groups with normal GFR (≥ 90 ml/min/1.73 m²), with an initial decrease in GFR (< 90 ml/min/1.73 m²), and with a decrease in GFR (< 60 ml/min/1.73 m²) were distinguished for statistical analysis. Generalized linear/nonlinear analysis (GLM) was used for multivariate assessment and adjustment of results to socio-demographic characteristics.

Results. The average GFR level in the total sample was 97.8 ± 16.6 ml/min/1.73 m²; 29.0% of individuals had an initial decrease in GFR, 1.6% had a reduced GFR. Age was significantly associated with GFR. A statistically significant association with an initial decrease in GFR was found for: hypercholesterolemia (odds ratio [OR] 1.22; 95% clearance interval [95%CI] 1.14-1.30), hypertriglyceridemia (OR 1.09; 95%CI 1.02-1.17), hyperuricemia (OR 1.51; 95%CI 1.39-1.63), no smoking (OR 0.79; 95%CI 0.73-0.85), history of kidney disease (OR 1.13; 95%CI 1.04-1.22). A more pronounced decrease in GFR was associated with the following factors and diseases: arterial hypertension (OR 1.48; 95%CI 1.07-2.05), low level of high-density lipoproteins (OR 1.36; 95%CI 1.04-1.79), hypertriglyceridemia (OR 1.37; 95%CI 1.08-1.76), hyperuricemia (OR 2.49; 95%CI 1.97-3.16), hyperglycemia (OR 1.35; 95%CI 1.01-1.80), a history of myocardial infarction (OR 1.63; 95%CI 1.13-2.36) and kidney disease (OR 1.50; 95%CI 1.16-1.93).

Conclusion. The results of the study indicate a greater number of factors and diseases associated with low GFR compared with the initial decrease, which emphasizes the need for early detection of signs of chronic kidney disease, especially in the elderly, in people with metabolic syndrome, hypertension or diabetes mellitus, as well as a history of kidney disease.

Keywords: glomerular filtration rate, kidney disease, risk factors, cardiovascular diseases, epidemiological studies.

For citation: Shalnova S.A., Maksimov S.A., Balanova Y.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Tarasov V.I., Viktorova I.A., Redko A.N., Prishchepa N.N., Yakushin S.S., Drapkina O.M. Glomerular Filtration Rate, its Association with Risk Factors and Cardiovascular Diseases. The Results of the ESSE-RF-2 Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):240-249. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-09

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m1979sa@yandex.ru

Received/Поступила: 16.03.2020

Accepted/Принята в печать: 23.03.2020

Хроническая болезнь почек (ХБП) – серьезная проблема для здравоохранения, что нашло отражение в увеличении числа публикаций о ХБП в последние годы, особенно после выхода в свет регламентирующих рекомендаций по ХБП в 2002 и 2012 гг. [1, 2]. Проблема ХБП состоит, прежде всего, в том, что, как многие хронические неинфекционные заболевания, болезнь долгое время протекает бессимптомно, а при позднем выявлении быстро развивается почечная недостаточность с исходом в терминальную стадию и смерть. Вторая проблема – достаточно быстрый рост частоты заболевания, как из-за глобальной тенденции ухудшения профиля факторов риска популяции, так и из-за старения населения и увеличения доли пожилых людей [3]. В связи с этим в последние годы активно изучается вклад других заболеваний и факторов риска в развитие и прогрессирование ХБП. Предложены дефиниции ХБП, которая определяется как повреждение почек, сопровождающееся изменением в моче и/или низким уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², в течение более чем 3 мес [2], установлены негативные кардиоренальные ассоциации, роль гипертонии и сахарного диабета [4-6].

Сниженная СКФ рассматривается в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [4, 8]. В основе взаимосвязи ССЗ и ХБП лежит общность факторов риска, из которых наиболее про-

гностически неблагоприятными являются артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) [8, 9]. Значительный рост диабета и гипертонии в мире приводит к увеличению распространенности ХБП, по оценкам экспертов распространенность ХБП возросла на 19,6% в период с 2005 по 2015 гг. [10]. В частности, в США распространенность СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² увеличилась с 5,8% до 7,2% ($p=0,01$) в течение четырех временных периодов, с 1999-2002 по 2011-2014 гг. [11].

В России самым крупным популяционным исследованием, в котором наряду с ССЗ изучались уровни СКФ, было исследование ЭССЕ-РФ. В работе Е.В. Ощепковой и соавт. представлены ассоциации низкого уровня СКФ с другими факторами риска у лиц с АГ и СД [12]. Еще в одном крупном наблюдательном исследовании ХРОНОГРАФ, посвященном изучению распространенности маркеров ХБП в реальной клинической практике, Ж.Д. Кобалава и соавт. показали, что пациенты с АГ независимо от наличия СД характеризуются высокой частотой маркеров ХБП [13]. При сочетании АГ и СД обнаружена значительная доля пациентов с очень высоким риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании С.В. Нагайцевой показана высокая частота сниженной СКФ у больных терапевтического стационара, не имеющих диагноза ХБП [14]. Вместе с тем популя-

ционные характеристики СКФ в российских регионах изучены недостаточно. Целью нашей работы стало изучение влияния социальных детерминант на частоту категорий СКФ различного уровня, а также ассоциаций с рядом ССЗ и сердечно-сосудистых факторов риска среди населения четырех регионов Российской Федерации (РФ), включенных в ЭССЕ-РФ-2.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование (ЭССЕ-РФ-2)». Формирование выборки и набор данных проведен в 2017 г. в 4-х регионах Российской Федерации: республика Карелия, Краснодарский край, Омская и Рязанская области. Протокол исследования представлен ранее [15], одобрен независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины. Все участники подписали информированное согласие.

Всего обследовано 6732 человека 25-64 лет. После исключения 51 случая (0,8% выборки) с пропущенными данными по креатинину в итоговый анализ включено 6681 человек. По исследуемым факторам и ковариатам пропущено данных у 647 человек (9,7%). Проведено восстановление (импутация) пропущенных данных с помощью алгоритма «к-ближайшего соседа» по входным параметрам региона, места проживания, пола, возраста.

Для расчета СКФ используются несколько формул: либо по формуле модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD), либо по формуле Кокрофта-Голта, либо, как рекомендуется в последние годы, по формуле СКД-EPI. Каждая из предложенных формул не свободна от недостатков, однако наиболее достоверной для использования в популяционных исследованиях является формула СКД-EPI [16]. Вариант формулы СКД-EPI для представителей европеоидной расы использовали в настоящей работе:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73}^2) = a \times (\text{креатинин}/b)^c \times 0,993^{\text{возраст}}$$

где: а – для мужчин 141, женщин – 144; b – для мужчин 0,9, женщин – 0,7; с – для мужчин с креатинином $\leq 0,7$ мг/дл равен -0,411, с креатинином более 0,7 равен -1,209, для женщин с креатинином $\leq 0,7$ равен -0,329, с креатинином более 0,7 равен -1,209.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² рассматривалось как начальное снижение СКФ, при 30-59 мл/мин/1,73 м² – умеренное снижение, при 15-29 мл/мин/1,73 м² – выраженное снижение, < 15 мл/мин/1,73 м² – терминальная почечная недостаточность [2].

Из социально-демографических характеристик рассматривались пол, возраст, образование (не выс-

шее/высшее), семейное положение (семья есть/нет), регион проведения исследования и место проживания (город/село).

Курение регистрировали, если выкуривалась хотя бы одна сигарета в день. Потребление алкоголя оценивалось с использованием вопросника по частоте, объему и типу потребляемых алкогольных напитков. Рассчитывался объем употребляемого алкоголя за год с последующим переводом в среднедневные значения в граммах этанола [17]. Среди употребляющих алкоголь рассчитывались значения 25-го и 75-го процентиля, составившие, соответственно, 0,62 и 5,75 граммов в день чистого этанола. Значения выше 75-го процентиля расценивались как высокий уровень потребления алкоголя.

Ожирение диагностировали при индексе массы тела $\geq 30,0$ кг/м². Абдоминальное ожирение классифицировалось при окружности талии ≥ 102 см и 88 см, для мужчин и женщин, соответственно.

С помощью автоматического тонометра регистрировались уровни артериального давления на правой руке после пятиминутного отдыха дважды, в анализ включали среднее из двух измерений. АГ отмечалась при артериальном давлении $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или приеме антигипертензивных препаратов.

Биохимические показатели определяли на анализаторе Architect и наборов реактивов Abbot. Гиперхолестеринемия (ГХ) регистрировалась при общем холестерине равном или более 5,0 ммоль/л; сниженные уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно; гипертриглицеридемия (ГТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; гиперурикемия (ГУ) ≥ 400 и 360 мкмоль/л для мужчин и женщин, соответственно; гипергликемия (ГГ) $\geq 7,0$ ммоль/л, повышенный С-реактивный белок ≥ 5 мг/л.

В анализ включали также наличие заболеваний в анамнезе, определяемое как положительный ответ на вопрос: «Говорил ли Вам врач, что у Вас имеется следующее заболевание?» Анализировались хронические неинфекционные заболевания: инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, заболевания почек, СД 2 типа.

Методы статистического анализа

При проведении статистического анализа по уровню СКФ выделялись следующие группы: I группа – СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², II-V группа – СКФ < 90 мл/мин/1,73 м², и группа III-V – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением. При однофакторной оценке различий частот применялся критерий Хи-квадрат Пирсона, при не-

обходимости использовалась поправка Йетса или точный критерий Фишера.

Для многофакторной оценки применялся обобщенный линейный/нелинейный анализ (GLM, Generalized Linear/Nonlinear Model), логистическая модель. Последовательно строились две модели. В модели 1 ко всем социально-демографическим характеристикам (пол, возраст, образование, семейное положение, регион и место проживания) поочередно включались факторы риска и заболевания в анамнезе. Модель 2 строилась методом пошагового исключения, в анализ включались все социально-демографические характеристики и все факторы риска и заболевания в анамнезе.

Затем оценивалось взаимодействие (сочетание) влияния факторов риска/заболеваний в анамнезе с возрастом на вероятность низкого уровня СКФ. Для этого к модели 2 поочередно добавлялись взаимодействия каждого из факторов риска/заболеваний в анамнезе с возрастом. Далее, в модель 2 добавлялись одновременно все взаимодействия, показавшие статистически значимые ассоциации с уровнями СКФ. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95%ДИ).

Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05. Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0.

Результаты

Средний уровень СКФ в целом составил $97,8 \pm 16,6$ мл/мин/1,73 м². В табл. 1 представлена распространенность различных уровней СКФ, а также средние уровни СКФ в общей выборке и отдельно у мужчин и женщин согласно классификации [2]. Нормальную или повышенную СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²) имели 69%, среднее значение СКФ в данной группе составляет $106,2 \pm 11,4$ мл/мин/1,73 м². Начальное снижение СКФ (60,0-89,9 мл/мин/1,73 м²) регистрируется

у 29,0% общей выборки, причем, среди мужчин таковых 25,4%, среди женщин – 32,9%. Распространенность умеренного, выраженного и терминального снижения СКФ (менее 60,0 мл/мин/1,73 м²) в целом в популяции составляет 1,6%, в том числе, среди мужчин 1,5%, и 1,6% – у женщин.

Однофакторный анализ показал, что самая низкая частота СКФ II-V отмечается в Омске ($p < 0,022$), в других регионах данный показатель на одном уровне – 31-32% (табл. 2). Различий по частоте СКФ III-V категорий не выявлено. Начальные нарушения функции почек (СКФ II-V) чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами. С возрастом статистически значимо увеличивается удельный вес как СКФ II-V, так и СКФ III-V. Район проживания, уровень образования и семейный статус не показали статистически значимых ассоциаций с уровнем СКФ.

Многофакторный анализ ассоциаций факторов риска и заболеваний в анамнезе с СКФ II-V при корректировке на социально-демографические характеристики показал, что значимыми предикторами являются АГ, липидный профиль, ГУ, ожирение, отсутствие курения, гипергликемия и болезни почек в анамнезе (табл. 3). Ни одно из анализируемых ССЗ не ассоциировалось с начальным снижением СКФ. В модели 2 остались лишь четыре фактора риска: ГХ, ГТГ, ГУ, курение и болезни почек в анамнезе.

Учитывая, что наиболее сильным предиктором низких уровней СКФ является возраст, мы проанализировали взаимодействия с возрастом всех показателей, включенных в анализ. Выявлено лишь взаимодействие ГХ с возрастом (рис. 1). В 25-34 лет ГХ не ассоциируется с начальным снижением СКФ (ОШ=1,14 95%ДИ 0,93-1,38, $p=0,21$). Наибольшая сила ассоциации наблюдается в 35-44 лет (ОШ=1,52 при 95%ДИ 1,31-1,75, $p < 0,001$), которая в последующих возрастных группах снижается: в 45-54 лет ОШ=1,14 (95%ДИ 1,01-1,28, $p=0,034$), в 55-64 лет ОШ=1,11

Table 1. The prevalence of different categories of glomerular filtration rate levels among the population (ESSE-RF-2)
Таблица 1. Распространенность различных категорий СКФ среди населения (ЭССЕ-РФ-2)

Категория СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Мужчины (n=2981)	Женщины (n=3700)	Вся выборка (n=6681)	СКФ, вся выборка ^a (мл/мин/1,73 м ²)
I – СКФ $\geq 90,0$, % (n)	73,1 (2181)	65,5 (2428)	69,0 (4609)	106,2 \pm 11,4
II – СКФ 60,0-89,9, % (n)	25,4 (756)	32,9 (1218)	29,4 (1974)	80,6 \pm 7,1
III – СКФ 30,0-59,9, % (n)	1,4 (42)	1,4 (51)	1,4 (93)	53,3 \pm 5,9
IV – СКФ 15,0-29,9, % (n)	0,0 (0)	0,1 (2)	0,1 (2)	24,4 \pm 4,4
V – СКФ $< 15,0$, % (n)	0,1 (2)	0,1 (1)	0,1 (3)	11,0 \pm 3,0
II-V СКФ $< 90,0$, % (n)	26,9 (800)	34,5 (1272)	31,0 (2072)	79,2 \pm 9,6
III-V $< 60,0$, % (n)	1,5 (44)	1,6 (54)	1,6 (98)	51,4 \pm 10,1

^a данные представлены в виде M \pm SD
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Table 2. Prevalence of reduced glomerular filtration rate depending on socio-demographic characteristics
Таблица 2. Распространенность сниженной СКФ в зависимости от социально-демографических характеристик

Параметр		СКФ II-V		СКФ III-V	
		% (n)	p*	% (n)	p*
Регион	Краснодар	32,0 (561)	0,022	2,4 (29)	0,63
	Омск	27,9 (453)		2,1 (25)	
	Рязань	31,7 (535)		2,2 (26)	
	Карелия	32,4 (523)		1,6 (18)	
Пол	Мужчины	26,9 (800)	<0,001	2,0 (44)	0,63
	Женщины	34,5 (1272)		2,2 (54)	
Возраст	25-34 лет	7,6 (129)	<0,001	0,1 (2)	<0,001
	35-44 лет	18,1 (298)		0,2 (3)	
	45-54 лет	38,2 (640)		1,9 (20)	
	55-64 лет	60,0 (1005)		9,8 (73)	
Район	Город	31,6 (1571)	0,059	2,2 (76)	0,38
	Село	29,2 (501)		1,8 (22)	
Образование	Не высшее	31,9 (1143)	0,095	2,4 (61)	0,068
	Высшее	30,0 (929)		1,7 (37)	
Семья	Нет	31,2 (718)	0,81	2,2 (36)	0,63
	Есть	30,9 (1354)		2,0 (62)	

* группы СКФ II-V и СКФ III-V сравнивались с группой СКФ I
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Table 3. Association of risk factors and history of diseases with GFR II-V (compared with GFR I)
Таблица 3. Ассоциация факторов риска и заболеваний в анамнезе с СКФ II-V (по сравнению с СКФ I)

Фактор	Модель 1			Модель 2		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p
АГ	1,12	1,05-1,19	<0,001	-	-	-
ГХ	1,28	1,20-1,36	<0,001	1,22	1,14-1,30	<0,001
ЛПВП	1,11	1,02-1,21	0,017	-	-	-
ПТГ	1,23	1,14-1,31	<0,001	1,09	1,02-1,17	0,015
ГУ	1,57	1,45-1,70	<0,001	1,51	1,39-1,63	<0,001
Курение	0,78	0,72-0,85	<0,001	0,79	0,73-0,85	<0,001
Ожирение	1,09	1,03-1,16	0,0056	-	-	-
АО	1,08	1,01-1,15	0,022	-	-	-
ГГ	1,14	1,01-1,29	0,035	-	-	-
СД	1,07	0,97-1,19	0,17	-	-	-
Инсульг	1,14	0,94-1,38	0,18	-	-	-
ИМ	0,95	0,80-1,14	0,59	-	-	-
ИБС	1,00	0,91-1,11	0,94	-	-	-
Почки	1,13	1,04-1,22	0,0035	1,13	1,04-1,22	0,0049
ХСН	1,05	0,94-1,17	0,40	-	-	-
Алкоголь	1,01	0,93-1,10	0,82	-	-	-
СРБ	1,04	0,98-1,11	0,19	-	-	-

Модель 1 скорректирована по социально-демографическим показателям
Модель 2 построена методом пошагового исключения, в анализ включены все социально-демографические характеристики, все факторы риска и заболевания в анамнезе
ОШ – отношение шансов, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ХС – гиперхолестеринемия, ПТГ – гипертриглицеридемия, ГУ – гиперурикемия, АО – абдоминальное ожирение, ГГ – гипергликемия, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

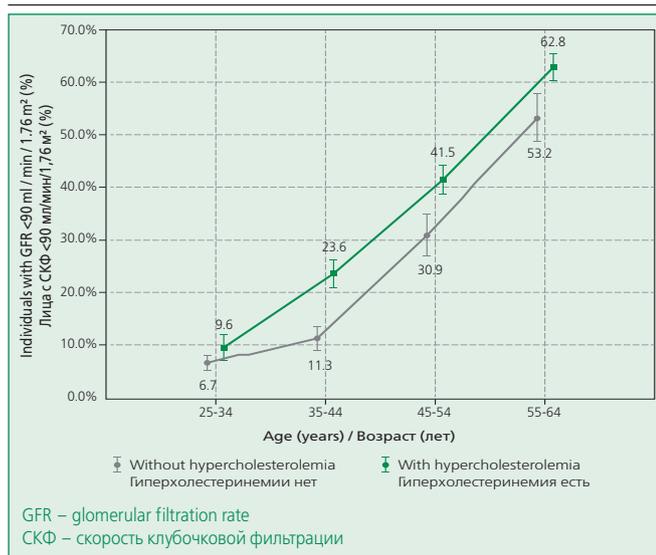


Figure 1. Dependence of the association of hypercholesterolemia with an initial decrease in GFR II-V on age

Рисунок 1. Зависимость ассоциации гиперхолестеринемии с начальным снижением СКФ II-V от возраста

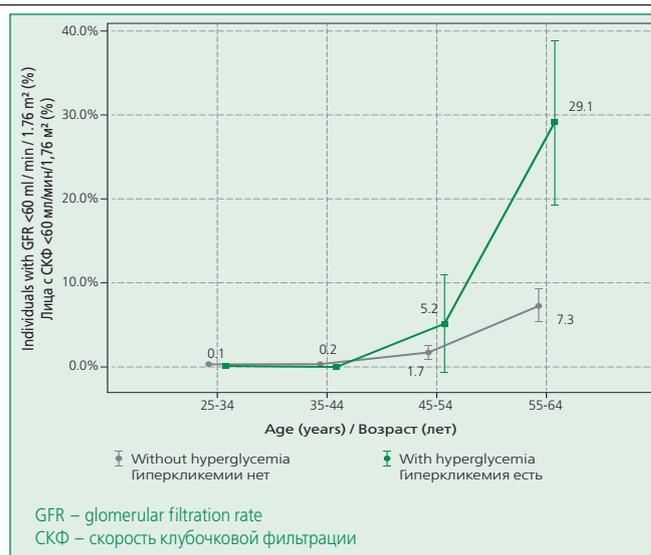


Figure 3. Dependence of the association of increased glucose with reduced GFR III-V with age

Рисунок 3. Зависимость ассоциации повышенного уровня глюкозы со сниженным СКФ III-V от возраста

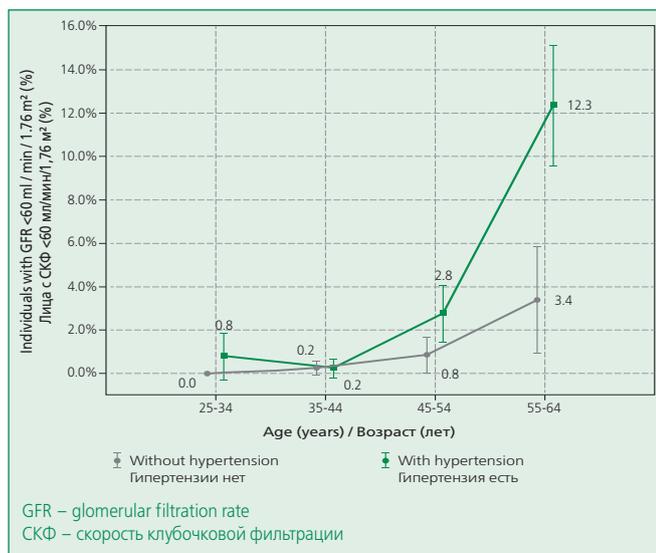


Figure 2. Dependence of the association of hypertension with reduced GFR III-V with age

Рисунок 2. Зависимость ассоциации АГ со сниженным СКФ III-V от возраста

(95%ДИ 0,99-1,25, $p=0,072$). Иными словами, предсказательная сила повышенного ХС с возрастом снижается.

Проведен регрессионный анализ влияния факторов риска и заболеваний в анамнезе на вероятность СКФ III-V (табл. 4). В модели 1 значимы оказались большинство изучаемых показателей. Исключением стали повышенный ХС, курение, хроническая сердечная недостаточность и избыточное потребление алкоголя. В модель 2 в итоге вошли АГ, низкий уровень

ЛПВП, ГТГ, ГУ, повышенный уровень глюкозы, ИМ, заболевания почек в анамнезе.

Анализ взаимодействия факторов риска и заболеваний в анамнезе с возрастом показал возрастные зависимости влияния АГ и повышенного уровня глюкозы на вероятность СКФ III-V (рис. 2 и 3). Ассоциации с низким СКФ проявляются лишь в старшем возрасте, в 55-64 лет: для АГ ОШ составляет 1,73 (95%ДИ 1,10-2,72, $p=0,019$), для повышенного уровня глюкозы – 1,68 (95%ДИ 1,20-2,37, $p=0,0028$). В более младших возрастных группах ассоциации статистически не значимы, что свидетельствует о преимущественном влиянии АГ и ГГ на вероятность низкой СКФ в пожилом возрасте.

Обсуждение

В нашем исследовании средний уровень СКФ составил $97,8 \pm 16,6$ мл/мин/1,73 м². Статистически значимых различий частоты сниженной СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) между регионами, местом жительства, мужчинами и женщинами не выявлено, однако отмечается выраженный статистически значимый возрастной тренд. Во многих исследованиях показана связь с возрастом и резкое увеличение распространенности низкого уровня СКФ в популяции в возрасте ≥ 60 лет [18, 19].

Частота низкого уровня СКФ в нашем исследовании по полу не различается, в то же время распространенность общего поражения функции почек, включая незначительное (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м²) статистически значимо чаще выявлялась у женщин (34,5%) по

Table 4. Association of risk factors and history of diseases with GFR III-V (compared with GFR I)
Таблица 4. Ассоциация факторов риска и заболеваний в анамнезе с СКФ III-V (по сравнению с СКФ I)

Фактор	Модель 1			Модель 2		
	ОШ	95%ДИ	р	ОШ	95%ДИ	р
АГ	1,81	1,33-2,46	<0,001	1,48	1,07-2,05	0,018
ГХ	0,86	0,69-1,07	0,17	-	-	-
ЛПВП	1,92	1,51-2,44	<0,001	1,36	1,04-1,79	0,026
ГТГ	1,90	1,53-2,35	<0,001	1,37	1,08-1,76	0,011
ГУ	3,13	2,49-3,94	<0,001	2,49	1,97-3,16	<0,001
Курение	0,88	0,65-1,19	0,41	-	-	-
Ожирение	1,39	1,12-1,72	0,0027	-	-	-
АО	1,32	1,06-1,64	0,013	-	-	-
Глюкоза	2,07	1,61-2,67	<0,001	1,35	1,01-1,80	0,043
СД	1,73	1,37-2,19	<0,001	-	-	-
Инсульт	1,66	1,11-2,49	0,013	-	-	-
ИМ	1,89	1,35-2,64	<0,001	1,63	1,13-2,36	0,0097
ИБС	1,43	1,12-1,81	0,0036	-	-	-
Почки	1,54	1,22-1,95	<0,001	1,50	1,16-1,93	0,0018
ХСН	1,26	0,96-1,67	0,10	-	-	-
Алкоголь	0,79	0,55-1,14	0,21	-	-	-
СРБ	1,54	1,25-1,91	<0,001	-	-	-

Модель 1 скорректирована на социально-демографические показатели

Модель 2 построена методом пошагового исключения, в анализ вошли все социально-демографические характеристики, все факторы риска и заболевания в анамнезе

ОШ – отношение шансов, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ХС – гиперхолестеринемия, ГТГ – гипертриглицеридемия, ГУ – гиперурикемия, АО – абдоминальное ожирение, ГГ – гипергликемия, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

сравнению с мужчинами (26,9%). Результаты, полученные в нашем исследовании, близки результатам, опубликованным Е.В. Ощепковой и соавт. [12]. Так, средний уровень СКФ составил в исследовании ЭССЕ-РФ-1 $97,14 \pm 15,37$ мл/мин/ $1,73$ м², а распространенность СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м² – 1,1%, кроме того, снижение уровня СКФ более выражено среди женщин, чем среди мужчин. Между тем, в швейцарской популяции не было найдено гендерных различий в распространенности низкой СКФ среди лиц моложе 45 лет, однако, в старшей группе распространенность низкого уровня СКФ была достоверно ниже в женской когорте [20].

Индийские авторы [21] представили результаты крупного популяционного исследования, включавшего 12500 человек без диабета, гипертонии и протеинурии, в котором среднее значение СКФ составило $105,0 \pm 17,8$ мл/мин/ $1,73$ м², что несколько выше, чем в нашем исследовании. Однако, распространенность низкой СКФ в индийском исследовании составила 1,6% (95%ДИ 1,4-1,7), что совпадает с результатами нашего исследования. Авторы публикации подчеркивают, что в сельской местности достоверно

ниже как средний уровень СКФ, так и частота СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м². В нашем исследовании не удалось выявить различия в функции почек между городом и селом ($p=0,38$), возможно из-за большей разницы между селом в России и селом в Индии. Более высокий средний уровень СКФ в индийском исследовании может объясняться отсутствием в выборке лиц с диабетом и протеинурией [21]. В относительно недавно опубликованном японском исследовании мужчин и женщин 40-75 лет частота СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м² составила 16,9% среди мужчин и 11,3% – среди женщин [22], что объясняется тем, что в японской выборке чаще встречаются ожирение, метаболический синдром и заболевания почек. Аналогичные результаты были показаны в российском исследовании ХРОНОГРАФ, включавшем 1374 пациентов (средний возраст $65,1 \pm 10,8$ лет) с АГ, ожирением и СД [13]. Обращает на себя внимание преобладание низкой СКФ среди мужчин, так же как в индийском исследовании, в котором мужской пол является фактором риска наличия нарушенной функции почек [21]. Естественное течение ХБП часто бессимптомное и прогрессирующее, такие пациенты, как правило, поздно

направляются к нефрологам, зачастую в течение месяцев и даже лет после начала диализа.

Вместе с тем ХБП часто развивается у лиц с обычными факторами риска развития атеросклероза, такими как АГ, СД, гиперлипидемия, наличие в анамнезе ССЗ [19]. Факторы, связанные с образом жизни, часто ассоциированные с ожирением и метаболическим синдромом, также могут играть определенную негативную роль в развитии и прогрессировании ХБП [8]. Курение может ускорить повреждение работы почек у пациентов с метаболическим синдромом. Среди факторов, связанных с образом жизни, курение и чрезмерное употребление алкоголя являются известными факторами риска ХБП.

В нашем исследовании, как в большинстве других, отмечается существенно большая частота сниженной СКФ при АГ, сердечно-сосудистом анамнезе, СД [12, 13], но связи между сниженной СКФ и употреблением алкоголя мы не выявили. Это может быть связано с небольшим количеством заявивших о чрезмерном употреблении алкоголя и имеющих нарушенную функцию почек. Интересно отметить, что с помощью пошагового регрессионного анализа отобрано всего четыре фактора риска и наличие заболеваний почек в анамнезе, ассоциирующихся с СКФ < 90 мл/мин/1,73 м². Логично, что показатель функционального состояния ассоциируется с болезнью почек в анамнезе. Среди факторов риска уже при начальных стадиях снижения функции почек отобраны: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия (все ассоциации прямые) и курение (обратная ассоциация). В 2008 г. S.R. Orth и S.I. Hallan опубликовали обзор, в котором обобщили имеющуюся информацию по влиянию курения на функцию почек [23]. Авторы отметили: «Хотя нет никаких сомнений в том, что курение в большинстве стран является основной причиной смерти, которую можно предотвратить, курение, как независимый фактор прогрессирования ХБП, был поставлен под сомнение на фоне доказательных критериев, поскольку до последнего времени не было проведено крупных рандомизированных проспективных исследований, которые исследовали бы влияние курения на функцию почек у здоровых людей, а также у пациентов с первичным или вторичным заболеванием почек. Тем не менее, опубликовано значительное количество клинических и экспериментальных данных, касающихся неблагоприятных последствий курения для почек, в том числе, результаты крупных проспективных популяционных наблюдательных исследований». Эти данные вместе с доказательствами из экспериментальных исследований ясно указывают на то, что курение является важным фактором риска, что обуславливает существенное увеличение риска развития ухудшения функ-

ции почек. Лишь два исследования не обнаружили влияния курения на функцию почек: ретроспективное исследование случай-контроль, в котором изучались только новые случаи ХБП (n=1070) [24], другое исследование посвящено анализу данных первичного скрининга исследования PREVENT [25]. На фоне имеющихся доказательств, полученных в нашем исследовании, статистически значимые обратные ассоциации с курением мы пока объяснить не можем, но, возможно, более детальный анализ позволит уточнить столь необычные результаты. Таким образом, негативно «работают» преимущественно кардиометаболические факторы риска, которые должны приниматься во внимание уже на начальных этапах снижения СКФ.

В то же время, анализируя более сильное снижение СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²), следует отметить, что в модели 1 «заработали» практически все факторы риска и заболевания в анамнезе. Но более важно, на наш взгляд, оценить факторы, отобранные в процессе пошаговой множественной регрессии – это АГ, сниженный ЛПВП, ГТГ, ГУ, гипергликемия, ИМ и заболевания почек в анамнезе. Очевидно, что при более низком уровне СКФ не только увеличивается число предикторов, но и начинают преобладать метаболические факторы: АГ, ГТГ, ГУ, высокий уровень глюкозы (≥ 7 ммоль/л), который позволяет рассматривать его как эквивалент СД. Полученные результаты хорошо укладываются в современные тенденции роста СД и АГ. Оба эти заболевания опираются на общие факторы риска и способствуют увеличению распространенности друг друга. Появление в модели 2 ИМ в анамнезе свидетельствует о негативной роли ССЗ в прогнозе снижения СКФ.

Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют ассоциации СКФ с возрастом и, преимущественно, с факторами и заболеваниями, связанными с кардио-метаболическими нарушениями. Как уже было упомянуто, распространенность ХБП увеличивается, особенно у лиц в возрасте 70 лет и старше, например, в Соединенных Штатах [8] и Японии [9], что особенно актуально в связи с наблюдающимся процессом старения населения в развитых странах. Необходимо поддерживать тесное сотрудничество врачей различных специальностей, чтобы остановить рост распространенности и прогрессирования ХБП. Больше внимания следует уделять раннему выявлению ХБП, особенно – у пожилых людей, а также у лиц с метаболическим синдромом, гипертонией или сахарным диабетом.

Благодарности

Авторы благодарят участников исследования: Алексеенко С.Н., Губарева С.В. (Краснодар); Ливзан М.А., Гришечкину И.А., Рожкову М.Ю. (Омск); Везикову Н.Н., Скопец И.С. (Карелия); Филиппова Е.В., Добрынину Н.В., Никулину Н.Н., Переверзеву К.Г., Мосейчук К.А. (Рязань). Без их энтузиазма и настойчивости было бы невозможно получить результаты.

References / Литература

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(S1):1-266. DOI:10.1053/j.ajkd.2002.03.001
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [cited by March 13, 2020]. Available from: www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. DOI:10.1007/s11255-014-0761-7.
3. Coresh J. Update on the Burden of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1020-2. DOI:10.1681/ASN.2016121374.
4. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154-69. DOI:10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80.
5. Maslova O.V., Suntsov Y.I., Shestakova M.V., et al. Prevalence of diabetic nephropathy in Russian Federation. *Klinicheskaya Nefrologiya.* 2010;(3):45-50 (In Russ.) [Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., и др. Распространенность диабетической нефропатии в Российской Федерации. *Клиническая Нефрология.* 2010;(3):45-50].
6. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology* 2014;(8):7-37 (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиопротекции. *Российский Кардиологический Журнал.* 2014;(8):7-37]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
7. Wu J., Jia J., Li Z., et al. Association of estimated glomerular filtration rate and proteinuria with all-cause mortality in community-based population in China: A Result from Kailuan Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):2157. DOI:10.1038/s41598-018-20554-3.
8. Kramer H., Boucher R., Leehy D., et al. Increasing mortality in adults with diabetes and low estimated glomerular filtration rate in the absence of albuminuria. *Diabetes Care.* 2018;41:775-81. DOI:10.2337/dc17-1954.
9. Afkarian M., Sachs M.C., Kestenbaum B., et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-8. DOI:10.1681/ASN.2012070718.
10. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1603-58. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
11. New Report Captures the High Burden, High Cost and Low Awareness of Kidney Disease in the United States. 2017 Annual Data Report Highlights. [cited by March 13, 2020]. Available from: https://www.usrds.org/2016/pres/The_State_of_Kidney_Disease_in_US.pdf.
12. Oshchepkova E.V., Dolgusheva I.A., Zhernakova I.V., et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Systemic Hypertension.* 2015;12(3):19-24 (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Долгушева И.А., Жернакова И.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные Гипертензии.* 2015;12(3):19-24. DOI:10.26442/2075-082X_12.3.19-24.
13. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Bagmanova N.K., et al. The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study KHRONOGRAPH. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(2):91-101 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Багманова Н.К., и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;(2):91-101]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.

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

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

14. Nagaitseva S.S., Shvetsov M.Yu., Lukshina L.P., et al. Newly-diagnosed chronic kidney disease in patients of a therapeutic clinic: the role of gfr calculation by the CKD-EPI formula. *Klinicheskaya Meditsina.* 2015;93(7):56-61 (In Russ.) [Нгайтсева С.С., Швецов М.Ю., Лукшина Л.П., и др. Впервые выявленная хроническая болезнь почек у пациентов терапевтического стационара: роль расчета скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы СКД-EPI. *Клиническая Медицина.* 2015;93(7):56-61].
15. Boytsov 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. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина.* 2013;16(6):25-34].
16. Michels W.M., Grootendorst D.C., Verduijn M., et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(6):1003-1009. DOI:10.2215/CJN.06870909.
17. Shalnova S.A., Maksimov S.A., Balanova Y.A., et al. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(5):45-53 (In Russ.) [Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., и др. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая Медицина.* 2019;22(5):45-53]. DOI:10.17116/profmed20192205145.
18. Glasscock R.J., Winears C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:419-28.
19. Wouters O.J., O'Donoghue D.J., Ritchie J., et al. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(8):491-502. DOI:10.1038/nrneph.2015.85.
20. Ogna V.F., Ogna A., Ponte B., et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14313. DOI:10.4414/smw.2016.14313.
21. O'Callaghan-Gordo C., Shivashankar R., Anand S., et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease of unknown aetiology in India: secondary data analysis of three population-based cross-sectional studies. *BMJ Open.* 2019;9:e023353. DOI:10.1136/bmjopen-2018-023353.
22. Sakurai M., Kobayashi J., Takeda Y., et al. Sex differences in associations among obesity, metabolic abnormalities, and chronic kidney disease in Japanese men and women. *Epidemiol.* 2016;26(8):440-446 DOI:10.2188/jea.JE20150208.
23. Orth S.R., Hallan S.I. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients – absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:226-36. DOI:10.2215/CJN.03740907.
24. Vupputuri S., Sandler D.P. Lifestyle risk factors and chronic kidney disease. *Ann Epidemiol.* 2003;13(10):712-20. DOI:10.1016/S1047-2797(03)00066-8.
25. Verhave J.C., Hillege H.L., Burgerhof J.G., et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int.* 2005;67(5):1967-73. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00296.x.

About the Authors

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

Sergey A. Maksimov – MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, 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

Svetlana E. Evstifeeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

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

Galina A. Muromtseva – PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Vladimir I. Tarasov – PhD (Physics and Mathematics), Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Inna A. Viktorova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine and Outpatient Therapy, Omsk State Medical University

Andrey N. Redko – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Public Health, Health and Medical History, Kuban State Medical University

Natalia N. Prishchepa – MD, Head of Center for Medical Prevention of the Republic of Karelia

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

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

Сведения об авторах

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

Максимов Сергей Алексеевич – д.м.н., доцент, в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

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

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

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

Тарасов Владимир Ильич – к.ф.-м.н., н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

Викторова Инна Анатольевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, Омский ГМУ

Редько Андрей Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, КубГМУ

Прищепа Наталья Николаевна – зав. центром медицинской профилактики Республики Карелия

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

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

Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров

Ольга Леонидовна Барбараш^{1,2}, Дарья Юрьевна Седых^{1,3*}, Ирина Сергеевна Быкова^{1,3}, Василий Васильевич Кашталап^{1,2}, Алексей Дмитриевич Эрлих⁴

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

² Кемеровский государственный медицинский университет. Россия, 650029, Кемерово, Ворошилова, 22А

³ Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер Россия, 650002, Кемерово, Сосновый Бульвар, 6

⁴ Городская клиническая больница им. Н.Э. Баумана. Россия, 111020, Москва, Госпитальная площадь, 2

Цель. Выявить специфические факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда (ИМ) у молодых пациентов в сравнении с больными других возрастов.

Материал и методы. Дизайн исследования основан на сравнении данных наблюдения за пациентами различных возрастов из российского регистра РЕКОРД-3 (n=2359) и регистра Острого коронарного синдрома города Кемерово 2015 г. (n=1343). Определен клинико-анамнестический портрет, оценены частота госпитальных осложнений и «жесткие» годовые конечные точки.

Результаты. Согласно РЕКОРД-3 молодые пациенты с ИМ – это чаще курящие мужчины (p=0,001) с наследственностью по сердечно-сосудистой патологии (p=0,034), имеющие при поступлении в стационар неосложненный ИМ с подъемом сегмента ST, и направленные на коронароангиографию со стентированием (p=0,001), без назначения в рамках первичной и вторичной профилактики статинов (p=0,050 и p=0,016, соответственно). Отличий с другими возрастными группами по конечным точкам спустя год не было, в текущую госпитализацию молодые больные реже умирали (p=0,001), или имели рецидив ИМ (p=0,011). Кемеровские молодые пациенты с ИМ в основном также были мужчины курильщики (p=0,001), в анамнезе чаще имеющие хроническую болезнь почек и хроническую сердечную недостаточность, нарушения липидного обмена (p=0,001), поступившие с неосложненным ИМ с элевацией сегмента ST и подвергшиеся тромболитической терапии и эндоваскулярной диагностике и лечению (p=0,001). Однако следует отметить, что эти пациенты реже получали аспирин (p=0,015), двойную антиагрегантную терапию (p=0,003), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (p=0,040) и статины (p=0,001). При этом у молодых больных с ИМ чаще обнаружен дефицит липопротеинов высокой плотности (p=0,005) в отсутствие очень высоких значений липопротеинов низкой плотности (p=0,001). Из осложнений стационарного лечения следует отметить склонность к кровотечениям (p=0,001), на годовом этапе характерную высокую долю повторных нефатальных ИМ (p=0,005) и смертей (p=0,001). Сопоставление регистров показало, что молодые пациенты из Кемерово чаще имели ИМ с подъемом сегмента ST (p=0,032), им чаще выполнялось стентирование (p=0,004), анамнестически чаще выставлены диагнозы хронической почечной и сердечной недостаточности (p=0,001), чаще назначены иАПФ (p=0,017), а в госпитализации ИМ чаще осложнялись кровотечениями (p=0,003).

Заключение. От 1,7 до 2,4% всех ИМ случается у молодых больных. Наиболее частый вариант дебюта ИМ – с элевацией сегмента ST. Ведущими факторами сердечно-сосудистого риска у таких больных выступают мужской пол, активное курение, наследственный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, низкие значения холестерина липопротеинов высокой плотности при недостаточной профилактике статинами. У молодых пациентов кемеровского регистра чаще выявляли хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, и назначались иАПФ, а госпитализация чаще сопровождалась кровотечениями. Отличий частоты и структуры исходов при ИМ в молодом возрасте через год при сравнении регистров не получено.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодые пациенты, регистры острого коронарного синдрома.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Быкова И.С., Кашталап В.В., Эрлих А.Д. Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):250-257. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-01

Risk Factors, Clinical Features of the Course of Myocardial Infarction and Treatment of Young Patients Based on Two Hospital Registries

Olga L. Barbarash^{1,2}, Darya Yu. Sedykh^{1,3*}, Irina S. Bykova^{1,3}, Vasilij V. Kashtalap^{1,2}, Alexey D. Erlich⁴

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

² Kemerovo State Medical University. Voroshilova ul. 22A, Kemerovo, 650029 Russia

³ Kemerovo Regional Cardiology Dispensary. Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

⁴ Moscow City Clinical Hospital named after N.E. Bauman. Gospitalnaya pl. 2, Moscow, 111020 Russia

Aim. To identify specific risk factors and features of the course of myocardial infarction (MI) in young patients.

Material and methods. The study design is based on a comparison of observation data for patients of different ages from the Russian RECORD-3 registry (n=2359) and the registry of acute coronary syndrome of the Kemerovo city in 2015 (n=1343). The clinical and anamnestic portrait was determined, the frequency of hospital complications and the “hard” endpoints were evaluated.

Results. Young patients with myocardial infarction (MI) according to RECORD-3 are more often male smokers (p=0.001) with a heredity in cardiovascular pathology (p=0.034), who have an uncomplicated STEMI upon admission to the hospital, and are sent for coronary angiography with stenting (p=0.001), without prescribing statins in the primary and secondary prevention (p=0.050 and p=0.016, respectively). There were no differences with other age groups by endpoints a year later; during the current hospitalization, young patients less often died (p=0.001) or had a relapse of MI (p=0.011). Young patients with MI from Kemerovo were also mostly male smokers (p=0.001), who more often had a history of chronic kidney disease, chronic heart failure, and lipid metabolism disorders (p=0.001), who admitted to the hospital with uncomplicated STEMI, actively undergoing thrombolytic therapy and endovascular diagnosis and treatment (p=0.001). However, it should be noted that these patients were less likely to receive aspirin (p=0.015), dual antiplatelet therapy (p=0.003), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (p=0.040) and statins (p=0.001). Moreover,

in young patients with MI, deficiency of high density lipoproteins ($p=0.005$) was more often found in the absence of very high values of low density lipoproteins ($p=0.001$). Among the complications of inpatient treatment, it should be noted a tendency to bleeding ($p=0.001$). One year after referent MI a high proportion of repeated non-fatal MI ($p=0.005$) and deaths ($p=0.001$) were observed. A comparison of the registries showed that young patients from Kemerovo were more likely to have STEMI ($p=0.032$), they were more likely to have stenting ($p=0.004$), they were more often diagnosed with chronic renal and heart failure ($p=0.001$), and more often ACE inhibitors was prescribed ($p=0.017$), and MI during hospitalization was more often complicated by bleeding ($p=0.003$).

Conclusion. From 1.7 to 2.4% of all MI occurs in young patients. The most frequent version of the debut is STEMI. The leading factors of cardiovascular risk in such patients are the male gender, active smoking, a hereditary history of cardiovascular diseases, low cholesterol of high density lipoproteins with insufficient statins prevention. In young patients of the Kemerovo registry, chronic heart failure and chronic kidney disease were more often observed, and ACE inhibitors were prescribed, hospitalization was often accompanied by bleeding. In a young age differences in the frequency and structure of outcomes in one year after referent MI were not found when comparing registries.

Keywords: myocardial infarction, young patients, registries of acute coronary syndrome.

For citation: Barbarash O.L., Sedykh D.Y., Bykova I.S., Kashtalap V.V., Erlich A.D. Risk Factors, Clinical Features of the Course of Myocardial Infarction and Treatment of Young Patients Based on Two Hospital Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):250-257. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-01

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

Received / Поступила: 15.07.2019

Accepted / Принята в печать: 13.09.2019

Лица, относящиеся к молодому возрасту, составляют основные активные трудовые и производственные ресурсы общества, определяющие социально-экономическую перспективу любого государства [1]. В условиях наблюдающегося омоложения возраста возникновения инфаркта миокарда (ИМ), протекающего с высокой долей летальных исходов, приоритетной задачей здравоохранения является определение особенностей клинического течения, а также поиск и устранение факторов риска развития ИМ у пациентов в молодом возрасте [2]. Это особенно актуально для Российской Федерации, где эпидемиологическая ситуация среди молодого трудоспособного населения значительно хуже, чем в странах Западной Европы и США [3].

Согласно имеющимся данным весомый вклад в риск развития ИМ в молодом возрасте вносят основные поведенческие факторы риска (курение, неправильное питание, гиподинамия), что закономерно приводит к развитию ожирения, дислипидемий и сахарного диабета. Значимую роль в раннем атерогенезе также играют интенсивность и вредность условий труда, климатические особенности проживания, загрязненность окружающей среды, что впоследствии сопровождается формированием состояния хронического стресса и ранним анамнезом артериальной гипертензии. Кроме того, существует ряд публикаций, связывающих возникновение острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) у молодых людей с болезнями систем дыхания, кроветворения и соединительной ткани, употреблением наркотических и психотропных веществ, приемом оральных контрацептивов, а также травмами и даже беременностью. Однако самым мощным этиологическим фактором ранних ИМ до сих пор остается наследственная предрасположенность, реализующаяся через различные

генетические механизмы [4-8], изучение которых в настоящее время активно продолжается.

В условиях существующей у молодых лиц (в возрасте до 45 лет) вариабельности предикторов возникновения ИМ их структура зависит от полового состава изучаемой когорты, коморбидности, патофизиологической основы заболевания и факта вовлеченности пациента в мероприятия по первичной профилактике [2,4,7]. При этом большинство исследователей сходятся на том, что население крупных индустриально развитых регионов, в том числе, живущее в условиях северных широт, имеет наиболее высокую распространенность конвенционных и неконвенционных факторов атерогенеза, что, вероятно, и определяет более молодой возраст развития ИМ на этих территориях [9].

Несмотря на то, что доля молодых пациентов с ИМ в регионах России различается из-за особенностей диагностики и вида используемых источников информации (в основном, это официальные отчеты, предоставляемые регионом на регулярной основе в Министерство здравоохранения в рамках сосудистой программы), тем не менее, она укладывается в данные общемировой статистики, составляя от 2 до 10% от общего количества больных ИМ [3,10].

В связи с этим цель настоящего исследования – основываясь на данных регистров, выявление специфических для молодых пациентов факторов риска раннего развития инфаркта миокарда, а также особенностей течения этого заболевания при сравнении этих больных с более возрастными группами.

Материал и методы

Исследование соответствует международным этическим стандартам и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Эти-

ческие принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Дизайн настоящей работы основан на ретроспективном анализе госпитального и 12-месячного этапов баз данных российского регистра острого коронарного синдрома (ОКС; РЕКОРД-3, 2015 г.; n=2359) и Кемеровского регистра ОКС за 2015 г. (n=1343) [11, 12]. Включались все пациенты с диагнозом ИМ, не являющимся осложнением коронарной реваскуляризации, и установленным согласно действующим критериям Российского кардиологического общества, подписавшие бланки информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Исключались все больные, не достигшие 18 лет, лица с диагностированной нестабильной стенокардией, а также пациенты, имеющие терминальную коморбидную патологию.

На начальном этапе все пациенты с ИМ каждого регистра согласно действующей классификации возрастов, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (табл. 1), были распределены на группы. Исходно обращает на себя внимание факт, что наибольшее количество пациентов с ИМ молодого и пожилого возрастов было среди участников общероссийского регистра РЕКОРД-3.

На втором этапе внутри каждого из регистров определен клинико-anamnestический портрет молодых пациентов с ИМ, оценена частота госпитальных осложнений (летальность, рецидивы ИМ, инсульты, большие кровотечения) и «жесткие» годовые конечные точки (смерти, повторные ИМ, инсульты, новые коронарные вмешательства). В третьей части работы путем сопоставления групп молодых пациентов с ИМ в двух регистрах определены общие тенденции и региональные особенности течения заболевания и его исходов. В заключение в группах молодых и пожилых пациентов регистра ОКС г. Кемерово ретроспективно показаны возрастные отличия структуры исходных нарушений липидного обмена.

Статистическая обработка данных исследования выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Основные показатели представлены в частотах в процентах или в виде средних значений и стандартного отклонения. Дифференциация качественных признаков в группах осуществлялась

по Хи-квадрату Пирсона. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Особенности молодых пациентов с ИМ в сравнении с другими возрастными группами больных были проанализированы, основываясь на данных общероссийского регистра РЕКОРД-3. Согласно этим данным молодые пациенты с ИМ чаще представлены мужчинами ($p=0,001$), имеющими отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии ($p=0,034$) и являющиеся активными курильщиками ($p=0,001$; табл. 2).

В анамнезе молодые пациенты закономерно реже имели перенесенные ранее ИМ ($p=0,001$), стенокардию ($p=0,001$), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) ($p=0,001$), артериальную гипертензию (АГ) ($p=0,001$), хроническую болезнь почек (ХБП) ($p=0,001$), инсульты ($p=0,028$), коронарную реваскуляризацию ($p=0,001$), сахарный диабет (СД) 2 типа ($p=0,001$) и признаки мультифокального атеросклероза ($p=0,001$), в связи с чем таким больным до индекса ОКС реже назначались статины ($p=0,050$).

Пациенты с ИМ молодого возраста в регистре РЕКОРД-3 чаще поступали с зарегистрированным подъемом сегмента ST ($p=0,001$), без клиники острой сердечной недостаточности по Killip II-IV ($p=0,001$). Молодые больные значимо чаще направлялись на коронароангиографию ($p=0,001$), им чаще выполнялись чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием ($p=0,001$). В стационаре молодые пациенты реже получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента ($p=0,001$) и статинами ($p=0,016$).

За период госпитализации молодые больные имели меньше рецидивов ИМ и летальных исходов ($p=0,011$). Однако они не отличались от других возрастных групп по количеству конечных точек через год, в том числе, по числу летальных исходов (табл. 3).

При оценке клинико-anamnestических особенностей пациентов с ИМ различных возрастов из регистра ОКС г. Кемерово за 2015 г. было выявлено, что наибольшее число молодых пациентов также было представлено мужчинами ($p=0,001$), реже имевших в анамнезе

Table 1. Age of study participants

Таблица 1. Возрастной состав участников исследования

Возрастная группа	Регистр РЕКОРД-3 (n=2359)	Регистр ОКС г. Кемерово (n=1343)	p
От 18 до 44 лет включительно (молодой), n (%)	56 (2,4)	23 (1,7)	0,181
От 45 до 59 лет включительно (средний), n (%)	1172 (49,7)	746 (55,5)	0,001
От 60 и более лет (пожилой и старше), n (%)	1131 (47,9)	574 (42,7)	0,003
ОКС – острый коронарный синдром			

Table 2. Characteristics of patients from the studied registries
Таблица 2. Характеристика пациентов, изучаемых регистров

Показатель	Регистр РЕКОРД-3			Регистр ОКС г. Кемерово		
	Молодой возраст (n=56)	Средний возраст (n=1172)	Пожилой возраст и старше (n=1131)	Молодой возраст (n=23)	Средний возраст (n=746)	Пожилой возраст и старше (n=574)
Исходные клинико-anamnestические характеристики, n (%)						
Средний возраст, лет ^a	-	-	-	40,5±3,65	53,7±3,91*	70,6±7,42***
Мужчины	54 (96,4)	907 (77,4)***	474 (41,8)***	20 (86,9)	582 (78)	264 (45,9)***
Постинфарктный кардиосклероз	12 (21,4)	337 (28,8)	428 (37,8)*	3 (13)	181 (24,2)	160 (27,8)
Стенокардия	16 (28,6)	636 (54,3)***	806 (71,3)***	6 (26)	416 (55,7)**	360 (62,7)***
Хроническая сердечная недостаточность	6 (10,7)	468 (39,9)***	652 (57,8)***	6 (26)†††	145 (19,4)	179 (31,2)
Артериальная гипертензия	35 (62,5)	995 (81,5)***	1035 (91,5)***	18 (78,2)	629 (84,3)	500 (87,1)
Хроническая болезнь почек	1 (1,8)	28 (2,4)	57 (5,0)	7 (30,4)†††	208 (27,8)	268 (46,6)
Инсульты	1 (1,8)	66 (5,6)	98 (8,7)	2 (8,7)	63 (8,4)	62 (10,8)
Коронарные вмешательства	9 (16,1)	159 (13,6)	94 (8,3)	1 (4,3)	107 (14,3)	76 (13,2)
Нарушения липидного обмена	10 (17,9)	284 (24,2)	321 (28,4)	8 (34,2)	215 (28,8)	249 (43,3)***
Сахарный диабет 2 типа	4 (7,1)	169 (14,4)	271 (24,0)**	1(4,3)	114 (15,2)	133 (23,1)*
Отягощенная наследственность по ССЗ	13 (23,2)	270 (23,0)	208 (18,4)	6 (26)	220 (29,5)	118 (20,5)
Курение	40 (71,4)	481 (41,0)***	124 (11,0)***	19 (82,6)	445 (59,6)*	243 (42,3)***
Мультифокальный атеросклероз	4 (7,1)	144 (12,3)	176 (15,6)	18 УЗИ ^b	203 УЗИ ^b	268 УЗИ ^b
Стенозы более 50%				3 (16,6)	69 (33,9)	78 (29,1)
Стенозы менее 50%				0 (0)	17 (8,4)	28 (10,4)
Прием статинов до инфаркта миокарда	5 (8,9)	224 (19,1)	217 (19,2)	1(4,3)	58 (7,8)	32 (5,6)
Клиническая характеристика и терапия госпитального этапа лечения, n (%)						
Инфаркт миокарда с подъемом ST	32 (57,1)	461 (39,3)**	371 (32,8)***	19 (82,6)†	510 (68,3)	421 (73,3)
Острая сердечная недостаточность по Killip II-IV	5 (10,4)	133 (13,0)	233 (23,2)*	0 (0)	679 (91)***	516 (89,8)***
Коронароангиография	38 (67,9)	762 (65,0)	485 (43,1)***	17 (73,9)	640 (85,7)	304 (52,9)*
Чистые коронарные артерии	-	-	-	3(17,6)	45 (7)	0 (0)***
Множественное поражение коронарных артерий	-	-	-	5 (29,4)	307 (47,9)	265 (87,1)*
Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием	20 (35,7)	454 (38,7)	290 (25,6)	14 (60,8)††	558 (74,8)	250 (43,5)
Коронарное шунтирование	0 (0)	5 (1,1)	4 (1,4)	0 (0)	11 (1,5)	31 (5,4)
Тромболитическая терапия	3 (8,6)	20 (2,8)*	21 (2,5)	3 (13)	15 (2)***	63 (10,9)
Аспирин	50 (89,3)	1041 (88,8)	1000(88,4)	21 (91,3)	724 (97,1)	567 (98,7)**
Второй дезагрегант	39 (69,6)	824 (70,3)	824 (72,9)	18 (78,2)	593 (79,5)	498 (86,7)
Ингибитор АПФ	33 (58,9)	935 (79,8)***	939 (83,0)***	20 (86,9)	705 (94,5)	524 (91,2)
Бета-адреноблокаторы	50 (89,3)	990 (84,5)	950 (84,0)	22 (95,6)	737 (98,7)	558 (97,2)
Статины	44 (78,6)	1023 (87,3)	998 (88,2)*	18 (78,2)	724 (97,1)***	547 (95,3)***
Летальный исход	0 (0)	32 (2,7)	89 (7,9)*	0 (0)	30 (4)	83 (14,4)*
Рецидив инфаркта миокарда	0 (0)	18 (1,5)	37 (3,3)	0 (0)	39 (5,2)	51 (8,8)
Развитие инсульта	0 (0)	5 (0,4)	5 (0,4)	0 (0)	2 (0,3)	6 (1,1)
Большие кровотечения	1 (1,8)	13 (1,1)	19 (1,7)	5 (21,7)	11 (1,5)***	17 (2,9)***
^a данные представлены в виде M±SD						
^b УЗИ некоронарных артерий						
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем у молодых в том же регистре						
†p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем у молодых Регистра РЕКОРД-3						
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент						

Table 3. Outcomes during 1 year in patients of the studied registries

Таблица 3. Исходы в течение 1 года среди пациентов изучаемых регистров

Параметр	Регистр РЕКОРД-3			Регистр ОКС г. Кемерово			p
	Молодой возраст (n=30)	Средний возраст (n=538)	Пожилой возраст и старше (n=463)	Молодой возраст (n=23)	Средний возраст (n=716)	Пожилой возраст и старше (n=559)	
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,3)	40 (8,5)	35 (8,7)	3 (13)	43 (6)	61 (10,9)	0,005
Новый инсульт, n (%)	1 (3,3)	17 (3,7)	13 (3,3)	0 (0)	14 (1,9)	11 (1,9)	0,795
Новые коронарные вмешательства, n (%)	5 (16,7)	95 (20,0)	83 (20,1)	5 (21,7)	199 (27,8)	76 (13,6)	0,001
Смерть, n (%)	5 (16,7)	108 (20,1)	81 (17,5)	3 (13)	20 (2,8)**	65 (11,6)	0,001

ОКС – острый коронарный синдром
**p<0,01 по сравнению с аналогичным показателем у молодых в том же регистре

стенокардию (p=0,001), СД 2 типа (p=0,001) по сравнению с группами больных среднего и старшего возрастов (табл. 4). Реже, чем у пожилых больных, но чаще, чем у лиц среднего возраста молодым пациентам с ИМ диагностировали ХСН (p=0,001) и ХБП (p=0,001). Нарушения липидного обмена регистрировались у молодых пациентов с ИМ реже, чем среди больных пожилого возраста, однако чаще, чем в среднем возрастном диапазоне (p=0,001). Молодые больные с ИМ реже отмечали на наследственность, отягощенную по сердечно-сосудистой патологии, чем лица среднего возраста, но чаще, чем пожилые (p=0,002). В кемеровском регистре молодые пациенты с ИМ по сравнению с больными других возрастных групп чаще были активными курильщиками (p=0,001). Таким образом, пациенты с манифестированием ИМ в молодом возрасте – это группа больных с высокой частотой традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и недостаточной первичной профилактики.

По сравнению с больными других возрастов молодые пациенты с ИМ закономерно реже поступали с клиникой острой сердечной недостаточности Killip II-IV (p=0,001), чаще подвергались тромболизису на догоспитальном этапе (p=0,001) в связи с более частой элевацией сегмента ST, а при поступлении в стационар они чаще пожилых направлялись на коронароангиографию (p=0,001) с последующим выполнением ЧКВ (p=0,001). Кроме того, подавляющее большинство молодых больных с ИМ не имели мно-

жественного стенотического поражения коронарных артерий, либо характеризовались интактными от стенозов коронарными артериями (p=0,001).

В течение госпитализации они реже получали терапию аспирином (p=0,015) и двойную антиагрегантную терапию (p=0,003), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (p=0,040) и статины (p=0,001), чем пациенты с ИМ других возрастных групп.

При этом у молодых пациентов с ИМ чаще зарегистрированы кровотечения (p=0,001), что, вероятно, обусловлено большей частотой применения инвазивной тактики лечения ИМ. В связи с этим же обстоятельством у молодых пациентов с ИМ реже за время стационарного лечения отмечались рецидивы ИМ (p=0,014). Тем не менее, как и в регистре РЕКОРД-3, молодые кемеровские больные характеризовались достаточно высокой годовой частотой ишемических событий, в том числе, с летальным исходом (p=0,001), значительным числом повторных ИМ (p=0,005; табл. 5). По сравнению с пожилыми больными молодым пациентам с ИМ повторно было проведено больше экстренных коронарных вмешательств (p=0,001). Следует также отметить, что у всех трех молодых пациентов с ИМ и повторным развитием ОКС в течение 12 мес после индексной госпитализации обострение ИБС закончилось фатально (p=0,001).

Дальнейшее сопоставление данных двух регистров показало, что у молодых пациентов из регистра города

Table 4. Lipid profile of patients in the Acute Coronary Syndrome registry (Kemerovo) during their hospital stay

Таблица 4. Липидный профиль пациентов регистра ОКС г. Кемерово при поступлении в стационар

Показатель	Молодой возраст (n=23)	Пожилой возраст и старше (n=574)	p
Общий холестерин >3,8 ммоль/л, n (%)	20 (86,9)	487 (84,8)	0,782
Липопротеины низкой плотности >1,5 ммоль/л, n (%)	19 (82,6)	547 (95,2)	0,001
Липопротеины низкой плотности >4,9 ммоль/л, n (%)	0 (0)	533 (92,8)	0,001
Липопротеины высокой плотности <1,0 ммоль/л (мужчины), <1,2 ммоль/л (женщины), n (%)	13 (56,5)	164 (28,5)	0,005

ОКС – острый коронарный синдром

Кемерово чаще встречался ИМ с подъемом сегмента ST ($p=0,032$) с выполненным ЧКВ ($p=0,004$), что говорит о большей активности конкретного регионального сосудистого центра в отношении реализации инвазивной стратегии ведения ОКС (табл. 6). Молодым кемеровским пациентам с ИМ чаще анамнестически выставлялись диагнозы ХБП и ХСН ($p=0,001$), что может говорить о реальной клинико-прогностической тяжести этих пациентов или о региональной практике гипердиагностики состояний и их необоснованного применения для характеристики молодого пациента с ИМ. С другой стороны, молодым кемеровским пациентам при ИМ чаще, чем в регистре РЕКОРД-3, назначались иАПФ ($p=0,017$), что косвенно указывает на существующую необходимость прогноз-улучшающего лечения ХСН и ХБП. При этом годовых отличий частоты и структуры исходов при ИМ в молодом возрасте при сравнении данных двух регистров не выявлено.

Несмотря на сопоставимую частоту дислипидемий у кемеровских пациентов с ИМ в разных возрастных группах, у молодых больных не выявлены очень высокие значения липопротеинов низкой плотности ($p=0,001$) при более частом обнаружении дефицита липопротеинов высокой плотности ($p=0,005$) (табл. 7). Полученные данные об угнетении антиатеросклеротического звена метаболизма липидов, наряду с продемонстрированной выше недостаточной приверженностью специалистов к назначению статинов молодым пациентам до и после развития ИМ, вероятно, могли существенно повлиять на дальнейший прогноз этой группы больных.

Обсуждение

Общее число пациентов молодого возраста в структуре больных с ИМ в России соответствует известной общемировой статистике, составляя 2,4%. По данным кемеровского регистра ОКС таких пациентов было несколько меньше – 1,7% от общего числа больных. При этом у больных с ИМ в молодом возрасте неблагоприятное течение атеросклероза в наибольшей степени ассоциируется с отягощенным наследственным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, а также с рядом традиционных поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска, например, с курением. К подобным выводам в отношении наиболее распространенных факторов риска в молодой популяции также пришли и Е.Ю. Андреевко с соавт. дополнительно показав факт значимого влияния на развитие ИМ ожирения и отсутствие значимого влияния у молодых СД 2 типа и АГ [3]. По данным настоящего анализа именно в группе пациентов с ИМ молодого возраста чаще встречаются пациенты с «чистыми» коронарными артериями, а также с высокой частотой классических факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний. По другим данным также именно среди молодых женщин с ИМ АГ, метаболический синдром и психосоциальный стресс наиболее часто становились причинами дисфункции микрососудистого русла, вазоспазма и спонтанных диссекций артерий, вызывавших ИМ на фоне неокклюзирующего атеросклероза [6]. В крупном североамериканском регистровом исследовании ARIC, наряду с констатацией факта увеличения количества пациентов с ИМ в молодом возрасте (возраст от 35 до 54 лет) с 27 до 32% от общего числа больных с ИМ за 20 лет наблюдений, ведущими факторами сердечно-сосудистого риска у молодых пациентов с ИМ также определены АГ и СД 2 типа вне зависимости от пола [13].

Выявленная особенность кемеровских молодых пациентов с ИМ в виде большей частоты регистрации ХБП и ХСН в анамнезе могла быть обусловлена, помимо причин, уже обозначенных при описании результатов, также большей интенсивностью воздействия неконвенционных факторов сердечно-сосудистого риска на популяцию в Кемеровской области (высоко-развитый в индустриальном плане регион со сложными климатическими условиями и достаточно значимыми экологическими проблемами). Подобный феномен агрессивного воздействия среды был ранее описан и для других регионов России с особенностями климата или высоким промышленным уровнем развития. Так, ряд исследователей отмечают, что в условиях Севера возраст манифестации ИБС в виде ОКС смещается на 5-10 лет от общероссийского показателя, и составляет в среднем 52 года. При этом отмечается высокая частота обнаружения основных факторов сердечно-сосудистого риска в популяции и их последствий в виде поражений органов-мишеней [3,9].

При анализе кемеровского регистра ОКС и общероссийского регистра РЕКОРД-3 показано, что типичный пациент с развитием ИМ в молодом возрасте – это чаще всего мужчина, а ОКС в этом случае наиболее часто сопровождается стойкой элевацией сегмента ST. Полученный нами результат согласуется с 2-х летним исследованием Young Myocardial Infarction Study of the Western Indians registry численностью 1180 молодых пациентов, 93% из которых также составили мужчины, имеющие подъем сегмента ST, 49,7% – курильщики, в большом проценте подвергшиеся фармакологической реперфузии при поступлении в стационар – 57% [14]. Примечательно, что в кузбасском регионе среди молодых больных с ИМ также отмечено преимущество в проведении тромболизиса в сравнении с другими диапазонами возрастов (порядка 13%). Факт закономерного превалирования молодых мужчин среди больных с ОКС с подъемом ST вне зависимости от возраста (77%) также был установлен и в исследовании 28249 пациентов с ОКС в Париже с 2002 по 2014 гг. [2].

Другое же регистровое наблюдение ISACS-TC, включавшее данные о 14931 больных с ОКС с 2010 по 2016 г., продемонстрировало, что, несмотря на соотношение мужчин и женщин среди молодых пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST (62,7% против 46,6%), 30-дневная летальность более характерна для молодых женщин (6,9% против 1,3%) [8]. При этом в долгосрочной перспективе на примере крупных исследований, включавших 103 клинических центра, отмечено, что как обструктивные, так и необструктивные формы ИМ у молодых лиц, независимо от половой принадлежности исследуемых имеют одинаковую годовую смертность: 0,6% и 2,3% ($p=0,68$) [6]. В настоящей работе при анализе двух регистров получены данные, свидетельствующие не только о высоких показателях постгоспитальной летальности у молодых с ИМ (несмотря на активное проведение эндоваскулярной реваскуляризации), но и указывающие на сохранение риска развития повторных сердечно-сосудистых событий аналогичного возрастным больным.

Это может быть обусловлено недостаточной приверженностью к лечению, особым психологическим и социальным профилем молодых больных, отсутствием мониторинга за достижением результатов назначенной терапии, низким уровнем медико-социальной информированности пациентов, возможным наличием тяжелых, неконтролируемых нарушений липидного обмена, требующих более агрессивных подходов к коррекции, чем те, что применяются на практике. Данные причины ранее обсуждались в качестве факторов, ограничивающих позитивный прогноз после ОКС [15,16]. При этом примечательно, что, несмотря на большее (почти в 2 раза, чем в регистре РЕКОРД-3) количество молодых больных с ИМ в г. Кемерово, подвергшихся ЧКВ со стентированием, неблагоприятные годовые исходы этих пациентов были сравнимы с 12-месячными данными регистра РЕКОРД-3, что подтверждает необходимость более детального изучения феномена ИМ в молодом возрасте и требует проведения дальнейших регистровых исследований.

Кроме того, следует отметить, что молодые больные при развитии эпизодов атеротромбоза с возникновением изменений трансмембранных потенциалов являются наиболее уязвимым контингентом в отношении возникновения внезапных фатальных аритмий. Так, до 50% случаев смерти больных с ИМ приходится на первые 1,5-2 ч от начала ангинозного приступа, значительная часть из которых умирает до приезда скорой медицинской помощи [4]. В силу особенностей дизайна госпитальных регистров ОКС эта группа пациентов не учитывалась, что является ограничением обоих регистров [11,12]. Однако и повторные коронарные катастрофы у молодых пациентов также, как правило, сопровождаются высоким риском ранних

фатальных аритмий, что может объяснять значительное число случаев смерти после повторного ИМ в молодом возрасте, сравнимого с таковым для пациентов старших возрастных групп [17].

Особую роль в прогнозе для молодых ИМ играет время от начала симптомов до первого медицинского контакта. По результатам ранее проведенных исследований отмечены значительные затраты времени до обращения за медицинской помощью при развитии болевого синдрома в грудной клетке у молодых пациентов, что сопровождается формированием обширной зоны некроза при ОКС с элевацией сегмента ST и ухудшением прогноза [18].

Выявленная по результатам настоящего анализа клиническая особенность молодых пациентов с ИМ в виде большей частоты низких значений липопротеинов высокой плотности ранее были отмечены и для больных с хроническими формами ИБС в молодом возрасте. Так, в одномоментном популяционном исследовании случайной выборки населения 25-45 лет г. Новосибирска [19] также была показана связь наличия ИБС с низкими значениями липопротеинов высокой плотности.

Наконец, для иллюстрации высокой клинико-социальной значимости изучения феномена раннего ИМ следует привести данные недавнего североамериканского регистрового исследования ИМ у молодых (YOUNG-MI Registry). Среди более 1500 пациентов с выявленным ИМ в возрасте менее 50 лет большинство (80% мужчин) – 57% имели элевацию сегмента ST при поступлении, и только 12,5% пациентов до госпитализации получали статинотерапию [10]. В настоящей работе также показано, что первичная профилактика среди лиц молодого возраста одинаково недостаточна как в целом по России (8,9%), так и в Кузбассе (4,3%).

Заключение

По данным сравниваемых регистров доля молодых больных с ИМ среди всех пациентов с ИМ составила 1,7% и 2,4%; общими факторами риска были мужской пол, активное курение, наследственный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, низкие значения холестерина липопротеинов высокой плотности, отсутствие первичной профилактики статинами. Наиболее характерным для таких больных было течение ИМ с элевацией сегмента ST, с направлением на стентирование коронарных артерий. Согласно Кемеровскому регистру при ИМ у молодых пациентов чаще имела место диагностика сопутствующих ХСН, ХБП и назначение ингибиторов АПФ. Отличий частоты и структуры исходов при ИМ в молодом возрасте через год при сравнении данных двух регистров не выявлено.

Финансирование. Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

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. Artamonov G.V., Maksimov S.A., Tabakaev M.V. Trends in mortality of the working-age population from diseases of the circulatory system in the Russian Federation and the Kemerovo region. Health care of the Russian Federation. 2015;59(6):19-24 (In Russ.). [Артамонов Г.В., Максимов С.А., Табакаев М.В. Тенденции смертности населения трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения в Российской Федерации и Кемеровской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2015;59(6):19-24].
2. Yunyun W., Tong L., Yingwu L., et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:179. DOI:10.1186/1471-2261-14-179.
3. Andreenko E.Y., Yavelov I.S., Loukianov M.M., et al. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem: Prevalence and Cardio-Vascular Risk Factors. Kardiologiia. 2018;58(10):53-8 (In Russ.). [Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018;58(10):53-8].
4. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation of the electrocardiogram (part 1). Recommendations of the society of specialists in emergency cardiology. Neotlozhnaya Kardiologiya. 2016;(2):26-62 (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии. Неотложная Кардиология. 2016;(2):26-62].
5. Chandrasekhar J., Gill A., Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. International Journal of Women's Health. 2018;10:267-84. DOI:10.2147/IJWH.S107371.
6. Safdar B., Spatz E.S., Dreyer R.P., et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009174. DOI:10.1161/JAHA.118.009174.
7. Ricci B., Cenko E., Vasiljevic Z., et al. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. J Am Heart Assoc. 2017;6:e007519. DOI:10.1161/JAHA.117.007519.
8. DeFilippis A.P., Young R., McEvoy J.W., et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. Eur Heart J. 2017;38:598-608. DOI:10.1093/eurheartj/ehw301.
9. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A., Lifshits G.I., et al. Associations of psychosocial indicators with probable hospital mortality on TIMI and GRACE scales in patients with acute coronary syndrome living in conditions of the North. Clinical Practice. 2017;3(31):18-27 (In Russ.) [Кожокар К.Г., Урванцева И.А., Лифшиц Г.И., и др. Ассоциации психосоциальных показателей с вероятной госпитальной летальностью по шкалам TIMI и GRACE у пациентов с острым коронарным синдромом, проживающих в условиях Севера. Клиническая Практика. 2017;3(31):18-27].
10. Singh A., Collins B., Qamar A., et al. Study of young patients with myocardial infarction: Design and rationale of the YOUNG-MI Registry. Clin Cardiol. 2017;40(11):955-61. DOI:10.1002/clc.22774.
11. Erlich A.D. Six-month outcomes in acute coronary syndrome patients included in the registry record-3. Russian Journal of Cardiology. 2017;(11):8-14 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». Российский Кардиологический Журнал. 2017;(11):8-14].
12. Erlich A.D. 12-month outcomes in patients with acute coronary syndrome, included in the Russian registry Record-3. Russian Journal of Cardiology. 2018;3(155):23-30 (In Russ.) [Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр Рекорд-3. Российский Кардиологический Журнал. 2018;3(155):23-30].
13. Arora S., Stouffer G.A., Kucharska-Newton A.M., et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. The ARIC Community Surveillance Study. Circulation. 2019;139:1047-56.
14. Shukla A.N., Jayaramy A.A., Dhaval D., et al. The Young Myocardial Infarction Study of the Western Indians YOUTH Registry. Glob Heart. 2019;14(1):27-33. DOI:10.1016/j.ghheart.2018.12.001.
15. Sedykh D.Y., Neverova N.Y., Vakkosov K.M., et al. Results of 5-year monitoring of patients after myocardial infarction. Siberian Medical Review. 2018;(3): 51-8 (In Russ.) [Седых Д.Ю., Неворова Ю.Н., Вакосов К.М., и др. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами после инфаркта миокарда. Сибирское Медицинское Обозрение. 2018;(3):51-8. DOI:10.20333/2500136-2018-3-51-58].
16. Luzin V.G., Urvantseva I.A., Shamrin Y.N., et al. Analysis of the influence of risk factors on hospital mortality in patients with acute myocardial infarction after emergency coronary artery bypass surgery. Medical Science and Education of the Urals. 2018;1:55-7 (In Russ.) [Лузин В.Г., Урванцева И.А., Шамрин Ю.Н., и др. Анализ влияния факторов риска на госпитальную летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших экстренное коронарное шунтирование. Медицинская Наука и Образование Урала. 2018;1:55-7].
17. Sedykh D.Y., Gorbunova E.V., Zykov M.V., et al. Factors associated with the risk of death and hospitalization during the development of recurrent myocardial infarction. Creative Cardiology. 2017;11(2):98-108 (In Russ.) [Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., и др. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. Креативная Кардиология. 2017;11(2):98-108].
18. Kosyagin D.O., Zavyrilina P.N., Sedih D.Y., et al. Factors associated with delays in seeking medical care in myocardial infarction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(3):104-12 (In Russ.) [Косягина Д.Д., Завырылина П.Н., Седых Д.Ю., и др. Факторы, ассоциированные с поздним обращением за медицинской помощью при инфаркте миокарда. Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний. 2017;(3):104-12].
19. Ragino Y.I., Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., et al. Prevalence of coronary heart disease (by e et al. demiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25-45 years. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):78-84 (In Russ.) [Рагино Ю.И., Кузминых Н.А., Щербак Л.В., и др. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25-45 лет Новосибирска. Российский Кардиологический Журнал. 2019;(6):78-84. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-78-84].

About the Authors:

Olga L. Barbarash – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University
Darya Yu. Sedykh – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Cardiologist, Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary
Irina S. Bykova – MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Cardiologist, Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary
Vasily V. Kashtalap – MD, PhD, Head of Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University
Alexey D. Erlich – MD, PhD, Head of Department of Cardiologic Resuscitation, Moscow City Clinical Hospital named after N.E. Bauman

Сведения об авторах:

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук, директор НИИ КПССЗ; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМУ
Седых Дарья Юрьевна – к.м.н., н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ КПССЗ; врач-кардиолог, КОККД
Быкова Ирина Сергеевна – к.м.н., м.н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ КПССЗ; врач-кардиолог, КОККД
Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ КПССЗ; доцент, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, КемГМУ
Эрлих Алексей Дмитриевич – д.м.н., зав. отделением кардиореанимации, ГКБ им. Н.Э. Баумана

Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: демографические характеристики, факторы риска и приверженность медикаментозному лечению (данные регистра РЕКВАЗА)

Елена Юрьевна Андреевн^{1*}, Михаил Михайлович Лукьянов¹,
Сергей Степанович Якушин², Александр Николаевич Воробьев²,
Кристина Геннадьевна Переверзева², Валерия Александровна Диндикова¹,
Анна Николаевна Маковеева¹, Егор Викторович Кудряшов¹,
Сергей Анатольевич Бойцов³, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

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

Цель. Оценить гендерные характеристики, уровень образования, факторы риска и приверженность к медикаментозному лечению у больных с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в рамках амбулаторного проспективного регистра.

Материал и методы. В регистр РЕКВАЗА включено 3690 больных с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и их сочетаниями, обратившихся в три поликлиники г. Рязани. Проведено сопоставление групп пациентов с ранним развитием ССЗ (критерий 1 – возраст 18-49 лет, критерий 2 – возраст мужчин 18-54 года и женщин 18-64 года) с соответствующими группами более старшего возраста. Проанализированы гендерные характеристики, уровень образования, факторы риска ССЗ, и приверженность к медикаментозному лечению.

Результаты. При использовании критерия 1 в возрастные группы 18-49 лет и ≥50 лет вошли 347 (9,4%) и 3343 (90,6%) пациентов, соответственно, из них мужчин 144 (41,5%) и 902 (27,0%), соответственно, $p < 0,0001$. При применении критерия 2 к группе с ранним развитием ССЗ были отнесены 1369 (37,1%) человек, из них 254 (18,6%) мужчин моложе 55 лет и 1115 (81,4%) женщин моложе 65 лет. В более старшую группу сравнения вошли 2321 человек, из них 792 мужчины (34,1%) и 1529 женщин (65,9%). При применении критерия 2 в группе больных с ранним развитием ССЗ доля мужчин была в 2,2 раза меньше, чем при использовании критерия 1 (18,6% и 41,5%, соответственно; $p < 0,0001$). Среди больных <50 лет чаще встречались лица с высшим образованием, чем в группе ≥50 лет (42,3 и 25,9%; $p < 0,0001$), как среди мужчин, так и женщин. При сравнении уровня образования в группах, сформированных по критерию 2, наблюдаются те же статистически значимые различия (36,2 и 21,3%; $p < 0,0001$), причем, как среди мужчин, так и женщин. При оценке факторов сердечно-сосудистого риска среди больных моложе 50 лет доля курящих была в 2 раза больше, чем в группе больных ≥50 лет (44,0 и 21,7%; $p < 0,0001$). Наибольшая доля курящих была выявлена у лиц моложе 50 лет: у мужчин – 69,4%, у женщин – 24,1%. У больных с ранними ССЗ гиперхолестеринемия (>5 ммоль/л) диагностировалась значимо реже, чем в более старшей возрастной группе при использовании критерия 1 (47,8 и 54,6%; $p = 0,047$), данные различия получены за счет женщин (46,9 и 58,8%; $p = 0,008$), а среди мужчин доли лиц с гиперхолестеринемией значимо не отличались. Напротив, при использовании критерия 2 в группе мужчин <55 лет и женщин <65 лет доля лиц с гиперхолестеринемией оказалась несколько больше, чем в более старшей возрастной группе (56,6% и 52,6%; $p = 0,036$). Группы не различались по частоте выявления отягощенной наследственности раннего развития ССЗ, при этом доля лиц с отягощенной наследственностью была значимо больше у мужчин <55 лет, чем у женщин <65 лет (44,8 и 37,7%; $p < 0,0001$). Доля лиц с низкой приверженностью к лечению была большей у больных с ранним развитием ССЗ по критерию 1, чем в более старшей возрастной группе (57,1% и 46,1%; $p = 0,0006$), доли лиц с высокой приверженностью составили 22,9% и 32,4% ($p = 0,0013$), соответственно. При использовании критерия 2 различий по приверженности к лечению получено не было.

Заключение. У больных с ранним развитием ССЗ доля мужчин была больше, чем в старших возрастных группах, причем, эта закономерность была более выраженной при использовании критерия возраста 18-49 лет. Пациенты с ранним развитием ССЗ, в том числе, мужчины и женщины, по обоим критериям характеризовались значимо большей долей лиц с высшим образованием и более высокой долей курящих. У больных с ранним развитием ССЗ при использовании критерия 1, в отличие от критерия 2, гиперхолестеринемия диагностировалась значимо реже, чем в более старшей возрастной группе. Для оценки такого фактора риска, как гиперхолестеринемия у больных с ранним развитием ССЗ, предпочтительно использовать критерий 1. Доля лиц с отягощенной наследственностью была значимо больше у мужчин <55 лет, чем у женщин <65 лет. Пациенты с ранним развитием ССЗ по критерию 1 характеризовались более низкой приверженностью к медикаментозному лечению. Лица с ранним развитием ССЗ, особенно при использовании критерия 18-49 лет являются целевой группой для комплексной профилактики, причем, не только за счет повышения частоты назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии, но и коррекции факторов риска, повышения приверженности к лечению.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, сердечно-сосудистые заболевания и их раннее развитие, факторы риска, приверженность к лечению.

Для цитирования: Андреевн Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Диндикова В.А., Маковеева А.Н., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: демографические характеристики, факторы риска и приверженность медикаментозному лечению (данные регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):258-265. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-12

Patients with Premature Cardiovascular Diseases in Ambulatory Practice: Demographic Characteristics, Risk Factors and Adherence to the Medical Therapy (Data of RECVASA Registry)

Elena Yu. Andreenko^{1*}, Mikhail M. Loukianov¹, Sergey S. Yakushin², Alexander N. Vorobyev², Kristina G. Pereverzeva², Valeriya A. Dindikova¹, Anna N. Makoveeva¹, Egor V. Kudryashov¹, Sergey A. Boytsov³, Oxana M. Drapkina¹

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

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Vysokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To evaluate the gender characteristics, educational level, cardiovascular diseases (CVD) risk factors and adherence to drug treatment in patients with premature CVD in an outpatient prospective registry.

Material and methods. 3690 patients with hypertension, coronary artery disease, chronic heart failure, atrial fibrillation and their combinations were enrolled in the RECVASA registry in Ryazan region of Russia. Groups of patients with early development of CVD (criterion 1 – the age of 18-49 years old, criterion 2 – the age of men 18-54 years old and women – 18-64 years old) were compared with the corresponding older groups. The gender characteristics, educational level, CVD risk factors, and adherence to drug treatment were analyzed.

Results. According to criterion 1, the age groups of 18-49 years old and ≥ 50 years old included 347 (9.4%) and 3343 (90.6%) patients, respectively, 144 (41.5%) and 902 (27, 0%), respectively were men, $p < 0.0001$. According to criterion 2, 1369 (37.1%) patients were assigned to the group with early development of CVD, of which 254 (18.6%) were men under 55 and 1115 (81.4%) were women under 65. The group of older patients included 2321 individuals, of which 792 were men (34.1%) and 1529 were women (65.9%). According to criterion 2, the proportion of men in the group of patients with early development of CVD, was 2.2 times lower, than in the older age group (18.6% vs 41.5%, respectively; $p < 0.0001$). Patients < 50 years old were more likely to have higher education, than the group of patients ≥ 50 years old (42.3 vs 25.9%; $p < 0.0001$), including among both men and women. According to criterion 2, the same statistically significant differences were observed (36.2 vs 21.3%; $p < 0.0001$), including among both men and women. The proportion of smokers was 2 times higher in patients younger than 50 years old, than in patients ≥ 50 years old (44.0 vs 21.7%; $p < 0.0001$). The largest proportion of smokers was among men and women < 50 years old (69.4% and 24.1%, respectively). According to criterion 1, hypercholesterolemia (> 5 mmol/L) was diagnosed significantly less frequently in patients with early development of CVD than in the older age group (47.8 vs 54.6%; $p = 0.047$); these differences were obtained due to women (46.9 vs 58.8%; $p = 0.008$), the proportion of individuals with hypercholesterolemia did not significantly differ among men. According to criterion 2, statistically significant differences in the frequency of hypercholesterolemia were not detected among both men and women. There was no differences in the incidence of family history (FH) of premature CVD in the study groups, while the proportion of patients with FH of premature CVD was significantly higher in men < 55 years old than in women < 65 years old (44.8 vs 37.7%; $p < 0.0001$). According to criterion 1 the proportion of patients with low adherence to treatment was higher in patients with early development of CVD than in the older age group (57.1% vs 46.1%; $p = 0.0006$), the proportion of patients with high adherence was 22.9% and 32.4% ($p = 0.0013$), respectively. According to criterion 2, there were no differences in adherence to treatment.

Conclusions. According to RECVASA registry, patients with early development of CVD were more likely to be men, in accordance with criterion 1. Patients with early development of CVD, including men and women, according to both criteria, were characterized by a significantly higher proportion of individuals with higher education and a higher proportion of smokers. In patients with early development of CVD using criterion 1, in contrast to criterion 2, hypercholesterolemia was diagnosed significantly less often than in the older age group. It is preferable to use criterion 1 to assess hypercholesterolemia in patients with early development of CVD. The proportion of individuals with FH of premature CVD was significantly higher in men < 55 years old than in women < 65 years old. Patients with early development of CVD according to criterion 1 were characterized by a lower adherence to drug treatment. Individuals with early development of CVD, especially < 50 years old are the target group for comprehensive prevention, not only due to improving the quality of proven effective drug therapy, but also by correcting risk factors and increasing level of adherence to treatment.

Keywords: ambulatory registry, premature cardiovascular diseases, risk factors, adherence to medical therapy.

For citation: Andreenko E.Y., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Dindikova V.A., Makoveeva A.N., Kudryashov E.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Patients with Premature Cardiovascular Diseases in Ambulatory Practice: Demographic Characteristics, Risk Factors and Adherence to the Medical Therapy (Data of RECVASA Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):258-265. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-12

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

Received / Поступила: 20.03.2020

Accepted / Принята в печать: 01.04.2020

Значительная часть российского населения, особенно мужского, умирает в трудоспособном возрасте. Этот показатель остается в несколько раз выше, чем в экономически развитых странах [1,2]. За последнее десятилетие увеличивается частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в группе лиц трудоспособного возраста, что представляет собой важную социально-экономическую проблему [3].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике в определении семейного анамнеза ранних ССЗ указан возраст мужчин до 55 лет и возраст женщин до 65 лет, при этом в отдельную группу выделены

лица моложе 50 лет независимо от пола (рекомендуется проводить скрининг всех лиц в возрасте до 50 лет с семейным анамнезом преждевременных ССЗ у родственника) [4,5]. Также в европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ; 2018 г.) ее наличие в возрасте до 50 лет, независимо от пола, определяется как раннее развитие данного заболевания [6]. Таким образом, в настоящее время существуют два основных подхода к определению преждевременного развития ССЗ: первый – мужчины до 55 лет и женщины до 65 лет; второй – мужчины и женщины до 50 лет. Эти подходы существенно различаются по возрастным границам и гендерным особенностям,

при этом не указывается оптимальный возраст для начала официальной оценки риска ССЗ и скрининга населения. Больные с ранним развитием ССЗ отличаются от пожилых по структуре факторов риска, клиническим проявлениям и прогнозу, однако нет данных о минимальном возрасте, после которого необходимо начинать систематический сбор информации о факторах риска среди населения [5]. До сих пор недостаточно данных рандомизированных клинических исследований, проведенных среди лиц молодого возраста, чтобы конкретизировать текущие рекомендации по вопросам скрининга и лечения молодых людей с сердечно-сосудистыми факторами риска. Для решения этих задач созданы и успешно используются регистры, особенно, имеющие критериями включения сразу несколько ССЗ. Медицинские регистры отражают реальную клиническую практику и дают возможность сопоставить практическую значимость применения каждого из подходов при выделении групп с ранним развитием ССЗ [7].

В связи с вышеизложенным представляется актуальной целью исследования – оценить гендерные характеристики, уровень образования, факторы риска и приверженность к медикаментозному лечению у больных с ранним развитием ССЗ в рамках амбулаторного проспективного регистра. Данные о возрастных характеристиках, структуре коморбидности, медикаментозном лечении и исходах были представлены в нашей предыдущей публикации [8].

Материал и методы

В регистр РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) включены 3690 больных с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями, обратившихся к терапевтам и кардиологам трех поликлиник г. Рязани в марте-мае 2012 г., сентябре-ноябре 2012 г. и январе-феврале 2013 г., соответственно. Среди включенных в регистр были 1047 (28%) мужчин и 2643 (72%) женщин, средний возраст составил $66,1 \pm 12,9$ лет. Дизайн исследования более подробно описан ранее [9]. Пациенты, включенные в регистр, были разделены нами на группы, в зависимости от наличия или отсутствия критериев раннего развития ССЗ: возраст <50 лет (критерий 1); возраст мужчин <55 лет и женщин <65 лет (критерий 2). Приверженность медикаментозному лечению оценивали по опроснику Мориски-Грина.

При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с применением критерия Стьюдента. Достоверность различий частоты наличия признаков в группах сравнения определялась непараметрическим методом с использованием кри-

терия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при величине двустороннего $p < 0,05$. Для анализа данных применяли статистический пакет STATA 15.2.

Результаты

В возрастную группу 18-49 лет вошли 347 (9,4%) пациентов, средний возраст $42,0 \pm 6,8$ лет, из них 144 мужчин (41,5%), средний возраст $42,7 \pm 6,1$ лет, и 203 женщины (58,5%), средний возраст $41,0 \pm 7,8$ лет. В группу пациентов ≥ 50 лет вошли 3343 (90,6%) пациентов, средний возраст $68,7 \pm 10,5$ лет, из них 902 мужчин (27,0%), средний возраст $66,7 \pm 10,1$ лет, и 2441 женщины (73,0%), средний возраст $69,5 \pm 10,6$ лет. Таким образом, в возрастной группе 18-49 лет доля мужчин была в 1,5 раза больше, чем в группе пациентов ≥ 50 лет (41,5 и 27,0%, соответственно; $p < 0,0001$).

При использовании критерия 2 к группе с ранним развитием ССЗ были отнесены 1369 (37,1%) человек, из них 254 (18,6%) мужчин моложе 55 лет, средний возраст $45,8 \pm 8,1$ лет и 1115 (81,4%) женщин моложе 65 лет, средний возраст $55,2 \pm 7,4$ лет. В более старшую группу сравнения вошли 2321 человек, из них 792 мужчин (34,1%), средний возраст $68,7 \pm 9,1$ лет и 1529 женщин (65,9%), средний возраст $76,3 \pm 6,7$ лет.

При использовании критерия 2 по сравнению с критерием 1 группа больных с ранним развитием ССЗ была в 3,9 раза больше, доля мужчин в ней была в 2,2 раза меньше (18,6% и 41,5%; $p < 0,0001$), а средний возраст на 12 лет выше ($54,0 \pm 8,4$ и $42,0 \pm 6,8$ лет, соответственно).

Среди больных <50 лет чаще встречались лица с высшим образованием, чем в группе ≥ 50 лет (42,3% и 25,9%; $p < 0,0001$). Эти статистически значимые различия доли лиц с высшим образованием сохранялись при сравнении отдельно мужчин и женщин в исследуемых группах (табл. 1). Лица с неполным средним образованием реже встречались среди больных <50 лет, чем в группе ≥ 50 лет (52,4% и 67,2%; $p < 0,0001$). При сравнении уровня образования у пациентов с наличием раннего развития ССЗ по второму критерию (возраст мужчин <55 лет и женщин <65 лет) с группой мужчин ≥ 55 и женщин ≥ 65 лет наблюдаются те же статистически значимые различия, что и при сравнении групп пациентов <50 лет и ≥ 50 лет.

При оценке факторов сердечно-сосудистого риска среди больных <50 лет доля курящих была в 2 раза больше, чем в группе больных ≥ 50 лет (44,0% и 21,7%; $p < 0,0001$). Данные статистически значимые различия доли курящих сохранялись при сравнении отдельно мужчин и женщин в исследуемых группах (табл. 1). Из данных табл. 2 следует, что среди мужчин моложе 55 лет оказалось больше курящих, чем в более старшей возрастной группе (66,3% и 56,1%;

Table 1. Risk factors and educational level in patients with the presence and absence of early development of cardiovascular diseases (by the criterion of age <50 years)

Таблица 1. Факторы риска и уровень образования у пациентов с наличием и отсутствием раннего развития ССЗ (по критерию возраст <50 лет)

Параметр	Возраст <50 лет (n=347) % больных (n)*	Возраст ≥50 лет (n=3343) % больных (n)*	p
Курение (факт курения)	44,0 (111 из 252)	21,7 (389 из 1794)	<0,0001
Курение (факт курения) у мужчин	69,4 (77 из 111)	57,1 (309 из 541)	<0,02
Курение (факт курения) у женщин	24,1 (34 из 141)	6,4 (80 из 1253)	<0,0001
Отягощенная наследственность раннего развития ССЗ	40,4 (90 из 223)	37,5 (667 из 1775)	0,42
Отягощенная наследственность раннего развития ССЗ у мужчин	44,6 (41 из 92)	39,7 (180 из 453)	0,39
Отягощенная наследственность раннего развития ССЗ у женщин	37,4 (49 из 131)	36,8 (487 из 1322)	0,90
Общий холестерин >5 ммоль/л	47,8 (109 из 228)	54,6 (1448 из 2650)	0,047
Общий холестерин >5 ммоль/л у мужчин	49,0 (49 из 100)	43,5 (314 из 722)	0,30
Общий холестерин у женщин >5 ммоль/л	46,9 (60 из 128)	58,8 (1134 из 1928)	0,008
Образование: высшее	42,3 (134 из 317)	25,9 (661 из 2552)	<0,0001
Образование: высшее у мужчин	38,2 (50 из 131)	29,3 (190 из 649)	0,044
Образование: высшее у женщин	45,2 (84 из 186)	24,8 (471 из 1903)	<0,0001
Образование среднее, неполное среднее	52,4 (166 из 317)	67,2 (1716 из 2552)	<0,0001
*n – число больных с наличием данных ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

Table 2. Risk factors and education level in patients with the presence and absence of early development of cardiovascular diseases according to the criterion of age of men <55 years old and women <65 years old

Таблица 2. Факторы риска и уровень образования у пациентов с наличием и отсутствием раннего развития ССЗ по критерию возраст мужчин <55 лет и женщин <65 лет

Параметр	Возраст: мужчины<55 лет, женщины<65, (n=1369) % больных (n)*	Возраст: мужчины≥55 лет, женщины≥65 лет, (n=2321) % больных (n)*	p
Курение (факт курения)	23,4 (220 из 941)	25,3 (280 из 1105)	0,053
Курение (факт курения), у мужчин	66,3 (130 из 196)	56,1 (256 из 456)	0,015
Курение (факт курения) у женщин	12,1 (90 из 745)	3,7 (24 из 649)	<0,0001
Отягощенная наследственность раннего развития ССЗ	39,0 (358 из 919)	37,0 (399 из 1079)	0,21
Отягощенная наследственность раннего развития ССЗ у мужчин	44,8 (73 из 163)	38,7 (148 из 382)	0,19
Отягощенная наследственность раннего развития ССЗ у женщин	37,7 (285 из 756)	36,0 (251 из 697)	0,51
Общий холестерин >5 ммоль/л	56,6 (596 из 1052)	52,6 (961 из 1826)	0,036
Общий холестерин >5 ммоль/л, у мужчин	49,2 (92 из 187)	42,7 (271 из 635)	0,11
Общий холестерин >5 ммоль/л у женщин	58,3 (504 из 865)	57,9 (690 из 1191)	0,88
Образование: высшее	36,2 (447 из 1233)	21,3 (348 из 1636)	<0,0001
Образование: высшее у мужчин	38,5 (87 из 226)	7,6 (153 из 554)	0,002
Образование: высшее у женщин	35,7 (360 из 1007)	18,0 (195 из 1082)	<0,0001
Образование среднее, неполное среднее	57,9 (714 из 1233)	64,1 (1636 из 2552)	0,0002
*n – число больных с наличием данных ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

$p=0,015$), аналогичные различия были получены и среди женщин моложе и старше 65 лет (12,1% и 3,7%; $p<0,0001$).

Доля лиц с гиперхолестеринемией (уровень общего холестерина более 5 ммоль/л) была больше у больных ≥ 50 лет, чем у больных < 50 лет (54,6% и 47,8%; $p=0,047$). При этом среди мужчин < 50 лет и ≥ 50 лет доли лиц с гиперхолестеринемией значимо не отличались (49,0% и 43,5%; $p=0,30$), а среди женщин доля лиц с гиперхолестеринемией была значимо больше у больных ≥ 50 лет (46,9% и 58,8%; $p=0,008$) (табл. 1).

Напротив, в группе мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет доля лиц с гиперхолестеринемией оказалась несколько больше, чем в группе мужчин ≥ 55 и женщин ≥ 65 лет (56,6% и 52,6%; $p=0,036$). Однако при оценке данного фактора риска в подгруппах мужчин и женщин статистически значимых различий получено не было (табл. 2).

В сравниваемых группах доля лиц с отягощенной наследственностью значимо не различалась (табл. 1 и 2). Однако в случае использования критерия 2 оказалось, что доля лиц с отягощенной наследственностью значимо больше у мужчин моложе 55 лет, чем у женщин моложе 65 лет (44,8% и 37,7%; $p<0,0001$).

Сопоставление результатов оценки приверженности к медикаментозной терапии по данным опросника Мориски-Грина у больных с ранним развитием ССЗ по критериям 1 и 2 представлено в табл. 3 и 4.

Выявлена значимо более низкая приверженность у пациентов группы < 50 лет, чем у пациентов ≥ 50 лет (табл. 3). При оценке приверженности к лечению по критерию 2 (табл. 4) статистически значимых различий получено не было, за исключением среднего числа баллов ($2,5 \pm 1,3$ и $2,7 \pm 1,2$; $p<0,05$). Для детального определения более оптимального возрастного критерия оценки приверженности у больных с ранним развитием ССЗ была выделена дополнительная «промежуточная» группа: возраст мужчин от 50 до 54 лет, возраст женщин от 50 до 64 лет ($n=869$), средний возраст $57,3 \pm 4,3$. Выявлены значимо более низкая приверженность к лечению у пациентов группы < 50 лет, чем у пациентов промежуточной группы (низкая приверженность – 57,1% и 45,7%, соответственно ($p=0,001$); меньшая доля лиц с высокой приверженностью (22,9% и 31,9%; $p=0,004$); средний балл $2,1 \pm 1,4$ против $2,6 \pm 1,3$; $p<0,001$, соответственно). При сравнении промежуточной группы с более старшей группой мужчин ≥ 55 и женщин ≥ 65 лет статистически значимых различий получено не было.

Обсуждение

Согласно полученным нами данным в возрастной группе моложе 50 лет доля мужчин была в 1,5 раза больше, чем в группе пациентов ≥ 50 лет. В группе больных с ранним развитием ССЗ при использовании критерия 2 по сравнению с критерием 1 доля мужчин была в 2,2 раза меньше. Полученные нами результаты

Table 3. Adherence to drug treatment in patients (n) with early development of cardiovascular diseases (by the criterion of age < 50 years)

Таблица 3. Приверженность к медикаментозному лечению у пациентов (n) с ранним развитием ССЗ (по критерию возраст < 50 лет)

Приверженность медикаментозному лечению (число баллов по шкале Мориски-Грина)	Возраст < 50 лет (n=275)	Возраст ≥ 50 лет (n=2454)	p
Низкая (0-2 балла), n (%)	157 (57,1)	1132 (46,1)	0,0006
Неполная (3 балла), n (%)	55 (20,0)	527 (21,5)	0,5
Высокая (4 балла), n (%)	63 (22,9)	795 (32,4)	0,0013
Средний балл, M \pm SD	2,1 \pm 1,4	2,6 \pm 1,2	$< 0,001$

Table 4. Adherence to drug treatment in patients (n) with early development of cardiovascular diseases (by the criterion age of men < 55 years old and women < 65 years old)

Таблица 4. Приверженность к медикаментозному лечению у пациентов (n) с ранним развитием ССЗ (по критерию возраст мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет)

Приверженность медикаментозному лечению (число баллов по шкале Мориски-Грина)	Возраст: мужчины < 55 лет, женщины < 65 , (n=1144)	Возраст: мужчины ≥ 55 лет, женщины ≥ 65 лет, (n=1585)	p
Низкая (0-2 балла), n (%)	554 (48,4)	735 (46,4)	0,288
Неполная (3 балла), n (%)	250 (21,9)	332 (20,9)	0,6
Высокая (4 балла), n (%)	340 (29,7)	518 (32,7)	0,100
Средний балл, M \pm SD	2,5 \pm 1,3	2,7 \pm 1,2	$< 0,05$

согласуются с данными исследований, в которых показано, что распространенность ССЗ у лиц молодого возраста выше у мужчин, чем у женщин, так как в среднем ССЗ у женщин развиваются на 10 лет позже [10, 11]. В ряде исследований продемонстрированы существенные гендерные различия в распространенности факторов риска ССЗ [12, 13].

Среди больных с ранним развитием ССЗ, в том числе, у мужчин и женщин (как по первому, так и по второму критериям) доля курящих была значимо больше, чем в более старших возрастных группах. В Российской популяции (по данным исследования ЭССЕ-РФ) распространенность курения уменьшается с возрастом [14], однако между показателями для популяции и для больных ССЗ могут быть существенные различия. Так, самая высокая доля курящих среди мужчин по данным ЭССЕ-РФ была в возрастной группе от 25 до 34 лет и составила 47,8%, среди женщин – 19,9% [14], в то время как по результатам нашего исследования наибольшая доля курящих была 69,4% у мужчин в возрасте моложе 50 лет и 24,1% у женщин моложе 50 лет. В мета-анализе, включавшем 14 международных рандомизированных исследований ИБС (n=122 458), проведен анализ распространенности курения, сахарного диабета, АГ, гиперлипидемии в зависимости от пола и возраста. Самым частым фактором риска было курение с частотой 72% у лиц моложе 45 лет, как у мужчин, так и у женщин. По сравнению с больными старшего возраста в группе пациентов моложе 45 лет реже встречались сахарный диабет и АГ, не было различий по частоте выявления гиперлипидемии [15]. По данным регистра, включавшего 892 пациента с инфарктом миокарда (ИМ), в возрасте от 18 до 34 лет курили 78% больных, и процент курящих снижался по мере увеличения возраста, в котором развился ИМ [16].

При анализе такого фактора риска, как повышенный уровень общего холестерина, у больных с ранним развитием ССЗ по возрастному критерию 1 гиперхолестеринемия диагностировалась значимо реже, чем в более старшей возрастной группе, при этом данные различия получены за счет женщин, а среди мужчин <50 лет и ≥50 лет доли лиц с гиперхолестеринемией значимо не отличались. При использовании второго возрастного критерия у больных с ранним развитием ССЗ доля лиц с гиперхолестеринемией оказалась больше, чем в более старшей возрастной группе, в то время как при анализе гиперхолестеринемии отдельно у мужчин и женщин статистически значимых различий получено не было. В российском популяционном исследовании ЭССЕ-РФ изучали уровни липидов в зависимости от пола и возраста, и было показано, что уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в среднем выше у мужчин в

возрасте 25-44 лет, достоверно не различается в возрастной группе 45-54 года, и достоверно выше у женщин в возрастной группе 55-64 года [18]. По данным ряда исследований частота выявления гиперхолестеринемии у молодых пациентов с ССЗ сходна с таковой у пожилых пациентов [17, 18]. При исследовании гендерных отличий по уровню липидов в различных исследованиях получены противоречивые данные [19, 20].

Данные целого ряда крупных проспективных эпидемиологических исследований свидетельствуют о статистически значимой ассоциации наследственности, отягощенной по раннему развитию ССЗ у родителей или братьев и сестер с развитием ССЗ. Так, во Фрамингемском исследовании подтвержденное ССЗ, связанное с атеросклерозом, у одного из родителей, родного брата или сестры было ассоциировано с повышением риска развития ССЗ в 2 раза, независимо от наличия других традиционных факторов риска [21].

В международном проспективном регистре CONFIRM (n=27 125) 6308 мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет без ранее диагностированной ИБС наблюдались в течение 3 лет, всем была выполнена компьютерная томография коронарных артерий. У молодых пациентов с отягощенной наследственностью независимо от пола и других традиционных факторов риска выявлены более частое и тяжелое поражение коронарных артерий и более высокий риск развития ИМ в течение 3 лет, чем у лиц без отягощенной по ранней ИБС наследственности. При этом в группе мужчин моложе 45 лет и женщин моложе 55 лет отягощенная наследственность ассоциировалась только с выраженностью коронарного атеросклероза и не являлась фактором риска развития ИМ в течение 3 лет, как в общей когорте молодых пациентов [22]. По результатам настоящего исследования в случае использования как первого, так и второго критериев раннего развития ССЗ, доля лиц с отягощенной наследственностью в группах сравнения не различалась. Однако при сравнении группы мужчин <55 лет и группы женщин <65 лет оказалось, что доля лиц с отягощенной наследственностью значимо больше у мужчин, чем у женщин. В дальнейшем нами планируется более углубленное изучение фактора отягощенной наследственности у больных с ранним развитием ССЗ, подразумевающее разделение на подгруппы больных с АГ, ИБС, ХСН, ФП, лиц, перенесших ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения, а также проведение многофакторного анализа.

При сравнении уровня образования у пациентов с ранним развитием ССЗ (как по критерию 1, так и по критерию 2) по сравнению с более старшими возрастными группами чаще встречались лица с высшим образованием, реже – с неполным средним образованием, что является одним из факторов, ассоцииро-

ванных с лучшим прогнозом у молодых пациентов с ССЗ [8]. Напротив, доказано, что низкий уровень образования и дохода ассоциированы с худшими показателями здоровья и выживаемости у больных ССЗ [23]. Так, в проспективном когортном исследовании 1521 пациентов моложе 65 лет, перенесших ИМ, показано, что низкий социально-экономический статус, определявшийся низким уровнем образования и дохода, ассоциировался с более старшим возрастом, женским полом, большей распространенностью факторов риска и коморбидностью, а также более высокой смертностью по результатам проспективного 12-летнего наблюдения [24].

По результатам настоящего исследования у пациентов моложе 50 лет выявлена значимо более низкая приверженность к медикаментозной терапии, чем у пациентов ≥ 50 лет. В соответствии с результатами опросника Мориски-Грина у больных моложе 50 лет в 57,1% случаев имела место низкая приверженность лекарственной терапии. Сходные данные получены в амбулаторном регистре ПРОФИЛЬ-ИМ, в котором показано, что только 40% больных, перенесших ИМ, регулярно принимали медикаментозную терапию [25]. В рамках регистра ЛИС-3 проводили оценку приверженности к посещению лечебно-профилактических учреждений пациентов до развития острого коронарного синдрома, в том числе, в зависимости от возраста, и выявили, что группа не приверженных пациентов характеризовалась наиболее молодым возрастом ($57,0 \pm 12,5$ лет) [26]. Согласно результатам нашего исследования, опубликованном ранее, пациенты с ранним развитием ССЗ по обоим критериям характеризовались более высокой, хотя и недостаточной долей осуществления должных назначений медикаментозной терапии [8], однако этот факт может отчасти нивелироваться меньшей приверженностью к медикаментозному лечению. По данным мета-анализа 44 проспективных исследований низкая приверженность

к длительной терапии (не более 60%) существенно снижает эффективность первичной и вторичной профилактики и не позволяет снизить смертность от ССЗ [27].

Заключение

У больных с ранним развитием ССЗ доля мужчин была больше, чем в старших возрастных группах, причем, эта закономерность была более выраженной при использовании критерия возраста 18-49 лет. Пациенты с ранним развитием ССЗ, в том числе, мужчины и женщины по обоим критериям характеризовались значимо большей долей лиц с высшим образованием и более высокой долей курящих. У больных с ранним развитием ССЗ при использовании критерия 1, в отличие от критерия 2, гиперхолестеринемия диагностировалась значимо реже, чем в более старшей возрастной группе. Для оценки такого фактора риска, как гиперхолестеринемия у больных с ранним развитием ССЗ предпочтительно использовать критерий 1. Доля лиц с отягощенной наследственностью была значимо больше у мужчин < 55 лет, чем у женщин < 65 лет. Пациенты с ранним развитием ССЗ по критерию 1 характеризовались более низкой приверженностью к медикаментозному лечению. Лица с ранним развитием ССЗ, особенно при использовании критерия 18-49 лет, являются целевой группой для комплексной профилактики, причем, не только за счет повышения частоты назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии, но и коррекции факторов риска, повышения приверженности к лечению.

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. Cardiovascular disease statistics. Eurostat. Statistics Explained [cited by March 06, 2020]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/37359.pdf>.
2. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zajchenko N.M., et al. Healthcare in Russia 2017. Moscow: Federal State Statistics Service; 2017 (In Russ.) [Ареева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2017. М.: Федеральная служба государственной статистики; 2017].
3. Statistical materials "The incidence rate of adult population of Russia." Ministry of health [cited by March 06, 2020]. Available from: <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html>. (In Russ.) [Статистические материалы «Заболеваемость взрослого населения России». Министерство здравоохранения. [цитировано 06.03.2020]. Доступно на: <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html>].
4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
5. Developed by the committee of experts of the Russian Society of Cardiology (RSC), Russian Society of Preventive Cardiology (RSPC) RS of N-CD. Cardiovascular prevention 2017. Russ J Cardiol. 2017;23(6):7-122 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122]. DOI: 10.15829/1560 4071 2018 6 7 122.
6. 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.
7. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registers 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.
8. Andreenko E.Y., Lukanov M.M., Yakushin S.S., et al. Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to REC-VASA register). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):99-106 (In Russ.) [Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(6):99-106]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-6-99-106.
9. Boytsov S.A., Lukanov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): 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:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.

10. Loria C.M., Liu K., Lewis C.E., et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(20):2013-20. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.009.
11. Dib J.G., Alameddine Y., Geitany R., Afoufi F. National cholesterol education panel III performance in preventing myocardial infarction in young adults. *Ann Saudi Med.* 2008;28(1):22-7. DOI:10.5144/0256-4947.2008.22.
12. Arnett D.K., Jacobs D.R., David R., et al. Twenty-year trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use: the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 to 2000-2002. *Circulation.* 2005;112(25):3884-91. DOI:10.5144/0256-4947.2008.22.
13. Marmot A.K., Berry J.D., Ning H., et al. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):8-14. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.869727.
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 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
15. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290(7):898-904. DOI:10.1001/jama.290.7.898.
16. Larsen G.K., Seth M., Gurm H.S. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *JAMA Intern Med.* 2013;173(13):1261-2. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.6075.
17. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):62-7 (In Russ.) [Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(4):62-7]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
18. Chen L., Chester M., Kaski J.C. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest.* 1995;108(2):364-9. DOI:10.1378/chest.108.2.364.
19. Stamler J., Daviglus M.L., Garside D.B., et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA.* 2000;284(3):311-8. DOI:10.1001/jama.284.3.311.
20. Schober S.E., Carroll M.D., Lacher D.A., Hirsch R. High serum total cholesterol an indicator for monitoring cholesterol lowering efforts: U.S. adults, 2005-2006. *NCHS Data Brief.* 2007;(2):1-8.
21. Lloyd-Jones D.M., Nam B.H., D'Agostino R.B., et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA J Am Med Assoc.* 2004;291:2204-11. DOI:10.1001/jama.291.18.2204.
22. Otaki Y., Gransar H., Berman D.S., et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1081-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.12.042.
23. Mackenbach J.P., Stirbu I., Roskam A.J., et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2468-81. DOI:10.1056/NEJMs0707519.
24. Gerber Y., Goldbourt U., Drory Y. Interaction between income and education in predicting long-term survival acute myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:526-32. DOI:10.1097/HJR.0b013e328304feac.
25. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehz295.
26. Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 Registry. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(6):55-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский Кардиологический Журнал. 2016;(6):55-60]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
27. Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., Sichinava D.P., et al. Outpatient Registry of Patients with Acute Myocardial Infarction (PROFILE-IM): Data on Prehospital Therapy in Comparison with the LIS-3 Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):88-93 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Калайджан Е.П., Сичинава Д.П., и др. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):88-93]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93.

About the Authors:

Elena Yu. Andreenko – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Mikhail M. Loukianov – MD, PhD, Head of Department of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Kristina G. Pereverzeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Valeriya A. Dindikova – MD, Laboratory Assistant, Department of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Anna N. Makoveeva – MD, Junior Researcher, Department of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center of Cardiology
Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Андреекко Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии, НМИЦ ТПМ
Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, НМИЦ ТПМ
Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Рязанский ГМУ им. академика И.П. Павлова
Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский ГМУ им. академика И.П. Павлова
Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, Рязанский ГМУ им. академика И.П. Павлова
Диндикова Валерия Александровна – лаборант-исследователь, отдел клинической кардиологии, НМИЦ ТПМ
Маковеева Анна Николаевна – м.н.с., отдел клинической кардиологии, НМИЦ ТПМ
Кудряшов Егор Викторович – программист, лаборатория биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, НМИЦ кардиологии
Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор, НМИЦ ТПМ

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период

Сергей Юрьевич Марцевич^{1*}, Александр Васильевич Загребельный¹,
Надежда Петровна Золотарева¹, Наталья Петровна Кутишенко¹,
Юлия Владимировна Лукина¹, Моисей Львович Гинзбург²,
Дмитрий Анатольевич Старцев², Светлана Владимировна Благодатских¹

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

² Люберецкая областная больница. Россия, 140006, Московская обл., Люберцы, Октябрьский пр., 338

Рабочая группа регистра ЛИС-3: Благодатских С.В., Будаева И.В., Гинзбург М.Л., Даниэльс Е.В.,
Загребельный А.В., Золотарева Н.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Некошнова Е.С.,
Семенова Ю.В., Старцев Д.А., Фокина А.В.

Цель. Изучить динамику клинико-демографических характеристик, факторов риска, тактику лечения, динамику лекарственной терапии на догоспитальном этапе и назначаемой при выписке из кардиологического отделения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST за 4-летний период.

Материал и методы. Использованы данные проспективного регистра ЛИС-3 (Люберецкое исследование смертности): включены 104 пациента, поступивших в кардиологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 за первые 9 мес 2014 г. и 223 пациента – за первые 9 мес 2018 г. с направительным диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST» и с подтвержденным диагнозом при выписке «острый инфаркт миокарда» (ОИМ) или «нестабильная стенокардия». Проведено сравнение клинико-демографических показателей, факторов риска, проанализирована частота применения у этих пациентов ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, статинов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II, антикоагулянтов на догоспитальном этапе и при выписке из стационара.

Результаты. Значимых различий в гендерно-возрастном составе больных не было, возросло число работающих больных. По сравнению в 2014 г. в 2018 г. количество больных с артериальной гипертонией увеличилось (64,4% и 75,8%, соответственно, $p=0,047$), а с ишемической болезнью сердца (ИБС) существенно снизилось (39,4% и 22,4%, соответственно, $p=0,004$), однако частота выявленной фибрилляции предсердий, ранее перенесенного ОИМ и мозгового инсульта за рассматриваемый период не изменилась. Наличие сопутствующих заболеваний практически не изменилось, за исключением заболеваний почек, которые стали отмечаться значительно чаще. Отмечено значительное снижение частоты тромболитизиса и значительное (более чем в 6 раз) увеличение проведения ангиопластики со стентированием. Больные перед развившимся ОКС в 2014 г. реже получали антиагреганты, чем в 2018 г., в том числе, двойную антиагрегантную терапию, чаще назначались иАПФ. Существенно снизился прием нитратов, а применение статинов возросло (6,7% и 13,9%, соответственно, $p>0,05$). Исход ОКС в виде развития ОИМ был практически одинаковым, как у мужчин, так и у женщин, отмечается тенденция к снижению Q-инфарктов миокарда ($p>0,05$). При выписке стали чаще рекомендовать прием двойной антиагрегантной терапии, а также иАПФ, существенно реже – прием нитратов и любых диуретиков. Прием статинов не изменился.

Заключение. За 4 года «портрет» госпитализированного с ОКС больного несколько поменялся: существенно снизилась частота предшествующей ИБС, увеличилась частота гипертонии. По-прежнему невозможно оценить наличие и значимость таких факторов риска, как гиперхолестеринемия и неблагоприятная наследственность. При анализе догоспитальной терапии повысилась частота применения антиагрегантов и статинов, однако в целом статины принимает меньшая часть нуждающихся в них больных. Доля развития ОИМ среди больных ОКС за рассматриваемый период фактически не изменилась.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, регистр, чрескожное коронарное вмешательство.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Старцев Д.А., Благодатских С.В. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):266-272. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-15

LIS-3 Acute Coronary Syndrome Registry: Changes in Clinical and Demographic Characteristics and Tactics of Prehospital and Hospital Treatment of Surviving Patients After Acute Coronary Syndrome Over a 4-Year Period

Sergey Yu. Martsevich^{1*}, Alexander V. Zagrebelyny¹, Nadezhda P. Zolotareva¹, Natalia P. Kutishenko¹, Yulia V. Lukina¹, Moisey L. Ginzburg², Dmitry A. Startsev², Svetlana V. Blagodatikh¹

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

² Lyubertsy Regional Hospital. Ocyabrskiy prospect 338, Lyubertsy, Moscow Region, 140006 Russia

The Working Group of the LIS-3 Registry: Blagodatskikh S.V., Budaeva I.V., Ginzburg M.L., Daniels E.V., Zagrebelnyy A.V., Zolotareva N.P., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Martsevich S.Y., Nekoshnova E.S., Semenova Y.V., Startsev D.A., Fokina A.V.

Aim. To study the changes in clinical and demographic characteristics, risk factors, treatment tactics, the dynamics of drug therapy at the prehospital stage and prescribed during discharge from the cardiology department over a 4-year period in patients after acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation and ACS without ST segment elevation.

Material and methods. Data from the LIS-3 prospective registry (Lyubertsy mortality study) was used. Patients admitted to the cardiology department of the Lyubertsy district hospital No. 2 for the first 9 months of 2014 (n=104) and for the first 9 months of 2018 (n=223) with a diagnosis of "ACS with ST segment elevation and ACS without ST segment elevation" and with a confirmed diagnosis "acute myocardial infarction" (AMI) or "unstable angina" (NSA) were included into the study. Comparison of clinical and demographic indicators, risk factors, the frequency of use of acetylsalicylic acid, clopidogrel, statins, beta-blockers, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, anticoagulants at the prehospital stage and during discharge from the hospital were performed.

Results. Significant differences in the gender and age composition of patients were not found. The number of working patients increased. Compared to 2014, in 2018 the number of patients with arterial hypertension increased (64.4% and 75.8%, respectively, p=0.047), and with coronary heart disease decreased significantly (39.4% and 22.4%, respectively, p=0.004), however, the incidence of atrial fibrillation, history of AMI, and cerebral stroke did not change over the period under consideration. The frequency of concomitant diseases did not practically change, except for kidney diseases, which have become more common. A significant decrease in the frequency of thrombolysis and a significant (more than 6-fold) increase in angioplasty with stenting were found. Patients before ACS in 2014 received less antiplatelet agents than in 2018, including dual antiplatelet therapy, ACE inhibitors were prescribed more often. The intake of nitrates decreased, and the use of statins increased (6.7% versus 13.9%, respectively, p>0.05). AMI as the outcome of ACS was almost the same in both men and women. A downward trend in myocardial Q-infarction (p>0.05) was found. Taking dual antiplatelet therapy and ACE inhibitors were more often recommended at discharge and taking nitrates and any diuretics was less common. Statins intake did not change.

Conclusion. The "portrait" of a hospitalized ACS patient changed somewhat over 4 years: the frequency of the history of coronary heart disease significantly decreased, and the frequency of hypertension increased. The presence and significance of risk factors such as hypercholesterolemia and adverse heredity cannot be assessed as before. The frequency of use of antiplatelet agents and statins increased in prehospital therapy; however, in general, a smaller proportion of patients requiring statins took them. The proportion of AMI patients among ACS ones did not change over the study period.

Key words: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, registry, percutaneous coronary intervention.

For citation: Martsevich S.Y., Zagrebelnyy A.V., Zolotareva N.P., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Ginzburg M.L., Startsev D.A., Blagodatskikh S.V. LIS-3 Acute Coronary Syndrome Registry: Changes in Clinical and Demographic Characteristics and Tactics of Prehospital and Hospital Treatment of Surviving Patients After Acute Coronary Syndrome Over a 4-Year Period. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):266-272. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-15

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

Received/Поступила: 24.03.2020

Accepted/Принята в печать: 01.04.2020

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается одним из основных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), внося весомый вклад в проблему смертности и инвалидности населения [1]. Проблема лечения больных ОИМ и нестабильной стенокардией (НС) остается весьма актуальной.

В последние годы в Российской Федерации были проведены крупные реформы в области здравоохранения, в частности, были организованы так называемые сосудистые центры, задача которых – обеспечить основанную на современных клинических рекомендациях и данных доказательной медицины своевременную помощь больному с ОИМ и нестабильной стенокардией.

В амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения произошли существенные изменения, направленные на улучшение качества первичной и вторичной профилактики ИБС, предотвращение развития ОИМ или снижение риска повторного инфаркта миокарда. Четких данных, отражающих динамику качества лечебной помощи в стационаре после организации сосудистых центров, на сегодняшний момент нет.

Регистры ОИМ лучше всего позволяют оценить реальную ситуацию, отражающие клиничко-демографические характеристики больных, данные анамнеза, особенности клинического течения, качество проводимой терапии и исходы больных, как в остром периоде, так и в отдаленные сроки [2-5]. Госпитальный регистр ОИМ в районной больнице №2 г. Люберцы Московской области с популяцией 190480 человек проводится с 2005 г., а с ноября 2013 г. он трансформировался в регистр острого коронарного синдрома (ОКС); включает всех больных, поступающих в Люберецкую районную больницу с ОИМ и НС, впоследствии у выживших больных оцениваются отдаленные исходы болезни [6,7].

Цель исследования – в рамках регистра ЛИС-3 оценить динамику клиничко-демографических характеристик и факторов риска у пациентов, выписанных из кардиологического отделения Люберецкой районной больницы №2 в первые 9 мес 2014 г. и в первые 9 мес 2018 г., перенесших ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST, тактику

их лечения и оценить динамику лекарственной терапии на догоспитальном этапе и назначаемой терапии при выписке из кардиологического отделения за 4-летний период.

Материал и методы

Данное исследование было частью проспективного регистра ЛИС-3 (Люберецкое исследование смертности), в который включены пациенты, поступившие в кардиологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 (с июля 2019 г. переименована в Люберецкую областную больницу) с направительным диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента» [8]. В эту часть исследования для выполнения поставленной задачи были включены пациенты с подтвержденным диагнозом ОИМ и НС: 104 пациента из поступивших в стационар за первые 9 мес 2014 г. и 223 пациента – за первые 9 мес 2018 г.

В два этапа (при поступлении и перед выпиской) врачами кардиологического отделения на основании данных истории болезни и опроса пациента заполнялась разработанная в отделе профилактической фармакотерапии НМИЦПМ стандартная карта регистра, дополненная опросником с целью получения более подробной информации для оценки частоты посещаемости пациентом амбулаторных учреждений и качества терапии на догоспитальном этапе (амбулаторно-поликлинический период до наступления референсного события). Стандартная карта регистра включала 40 вопросов, разделенных на 9 категорий: паспортные данные, социальный статус и анамнез посещаемости амбулаторных учреждений до госпитализации, факторы риска сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе, интервенционные методы обследования и лечения в анамнезе, информацию о госпитализации в стационар (сроки и канал поступления), диагноз (направительный, при поступлении, при выписке), краткие сведения из истории болезни, лечение (на догоспитальном этапе, в стационаре, рекомендации при выписке); проводилась ли коронарография и чрескожное коронарное вмешательство во время госпитализации, исход госпитализации (в т.ч. смерть в стационаре).

Проанализирована частота применения на догоспитальном этапе до развития ОКС и назначенных при выписке из стационара дезагрегантов – ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, статинов, бета-адреноблокаторов (ББ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII), антикоагулянтов.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США) в несколько этапов.

С помощью методов описательной статистики были представлены основные характеристики пациентов, включенных в регистр, в том числе, полученных в группах исследования в рассматриваемые периоды. Были определены абсолютные значения и процентные отношения для качественных показателей, проведен анализ количественных показателей на нормальность распределения, средние значения и стандартные отклонения для нормально распределенных количественных показателей.

Результаты

Как следует из табл. 1, значимых различий в гендерном составе больных, поступивших с ОКС в 2014 и 2018 гг., не было, возросло число работающих пациентов, однако это различие не было статистически значимо ($p > 0,05$).

Необходимо отметить увеличение доли пациентов с артериальной гипертонией (64,4% в 2014 г. и 75,8% в 2018 г., $p = 0,047$). Анализ частоты некоторых факторов риска был существенно затруднен. Это касается, в первую очередь, дислипидемии в анамнезе и отягощенной наследственности (табл. 1).

При анализе частоты сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (табл. 1) отмечено существенное снижение частоты ИБС, зарегистрированной до ОИМ (39,4% в 2014 г. и 22,4% в 2018 г., $p = 0,004$). Доля больных с ранее перенесенным инфарктом миокарда и мозговым инсультом за рассматриваемые периоды не изменилась. Практически не изменилась и частота фибрилляции предсердий.

Что касается сопутствующих заболеваний, то их частота также не изменилась за рассматриваемые периоды (табл. 1), за исключением заболеваний почек, которые стали встречаться значительно чаще.

При анализе частоты использования методов, связанных с попыткой реваскуляризации миокарда (рис. 1), отмечено существенное снижение частоты тромболизиса и значительное (более чем в 6 раз) увеличение частоты ангиопластики со стентированием.

Больные перед развившемся ОИМ в 2018 г. чаще получали антиагреганты, чем в 2014 г., в том числе, двойную антиагрегантную терапию, а иАПФ назначались реже (табл. 2), частота приема нитратов существенно снизилась, а статинов – возросла, однако эта разница оказалась статистически незначимой (6,7% в 2014 г. и 13,9% в 2018 г.).

Исход ОКС в виде развития ОИМ был практически одинаковым, причем, это было очевидным как для мужчин, так и для женщин (табл. 3). Отмечается тенденция к снижению Q-инфарктов миокарда в 2018 г., но значимых различий не было получено (рис. 2).

При анализе терапии, назначенной в стационаре (табл. 4), следует отметить более высокую частоту ре-

Table 1. Gender-related information, anamnestic data, and the presence of cardiovascular and concomitant diseases

Таблица 1. Гендерно-возрастная информация, анамнестические данные и наличие сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний

Параметр	2014 г.	2018 г.	p	
Гендерно-возрастные показатели				
Пол, n (%)	Все больные	104	223	
	Мужчины	65 (62,5)	137 (61,4)	0,854
	Женщины	39 (37,5)	86 (38,6)	0,854
Возраст, лет	Все больные	64,7±13,1	61,6±12,5	0,198
	Мужчины	59,3±11,8	58,3±11,6	0,793
	Женщины	73,7±10,1	66,9±11,9	0,432
Факторы риска, n (%)				
Работающие	35 (33,7)	93 (41,7)	0,295	
Низкая физическая активность	50 (48,1)	95 (42,6)	0,638	
Отягощенная наследственность по ССЗ	7 (6,7)	24 (10,8)	<0,0001	
Курение	38 (36,5)	63 (28,3)	0,215	
Сахарный диабет	20 (19,2)	34 (15,2)	0,470	
Дислипидемия в анамнезе	8 (7,7)	6 (2,7)	0,081	
АГ в анамнезе	67 (64,4)	169 (75,8)	0,047	
ССЗ в анамнезе, n (%)				
ИБС	41 (39,4)	50 (22,4)	0,004	
Инфаркт миокарда	16 (15,4)	39 (17,5)	0,550	
Фибрилляция предсердий	4 (3,8)	11 (4,9)	0,564	
ОНМК	7 (6,7)	9 (4,0)	0,366	
Сопутствующие заболевания в анамнезе, n (%)				
Заболевания почек	8 (7,7)	2 (0,9)	0,003	
Анемия	4 (3,8)	4 (1,8)	0,386	
Хронические заболевания легких	8 (7,7)	9 (4,0)	0,272	
Заболевания щитовидной железы	3 (2,9)	2 (0,9)	0,285	
Данные представлены в виде M±m, если не указано иное				
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения				

комендаций приема двойной антиагрегантной терапии, а также иАПФ. Прием статинов как 2014 г., так и в 2018 г. рекомендовался практически всем больным. В 2018 г. существенно реже рекомендовался прием нитратов и любых диуретиков.

Обсуждение

Целью представленного исследования было сравнение «портрета» больного ОКС, поступающего в Люберецкую больницу №2, оценить его демографические, анамнестические, клинические характеристики, подробно описать лекарственную терапию, получаемую больными до развития ОКС. Также ставилась задача оценить используемые во время госпитализации методы реперфузионной терапии, а также терапии, назначенной при выписке больного из стационара. Для сравнения были выбраны первые 9 мес 2014 г. и первые 9 мес 2018 г. Указанные сроки были выбраны не случайно, так как в начале 2015 г. на базе этого

Table 2. Prehospital drug therapy

Таблица 2. Догоспитальная лекарственная терапия

Группы препаратов	Год госпитализации		p
	2014 г. (n=104)	2018 г. (n=223)	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	15 (14,4)	47 (21,1)	0,153
Другие антиагреганты, n (%)	2 (1,9)	20 (9,0)	0,018
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	1 (1,0)	16 (7,2)	0,018
Бета-адреноблокаторы, n (%)	22 (21,2)	46 (20,6)	0,913
Ингибиторы АПФ, n (%)	34 (32,7)	44 (19,7)	0,010
АРА II, n (%)	8 (7,7)	24 (10,8)	0,384
Статины, n (%)	7 (6,7)	31 (13,9)	0,060
Антикоагулянты, n (%)	1 (1,0)	2 (0,9)	1,0*
Антагонисты кальция, n (%)	9 (8,7)	15 (6,7)	0,534
Антиаритмические препараты, n (%)	1 (1,0)	2 (0,9)	1,0*
Диуретики (все группы), n (%)	9 (8,7)	11 (4,9)	0,618
Калий сберегающие диуретики, n (%)	1 (1,0)	1 (0,4)	0,536*
Нитраты, n (%)	10 (9,6)	4 (1,8)	0,002*
Сердечные гликозиды, n (%)	1 (1,0)	1 (0,4)	0,536*

*Данные с использованием точного критерия Фишера
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

стационара был организован сосудистый центр, резко изменивший стратегию поступления больных в стационар и их ведения. Мы считали, что четырехлетний срок – достаточное время для того, чтобы оценить, какие изменения произошли за указанный период. В анализ включали только выживших больных (это было одним из ограничений исследования), так как для

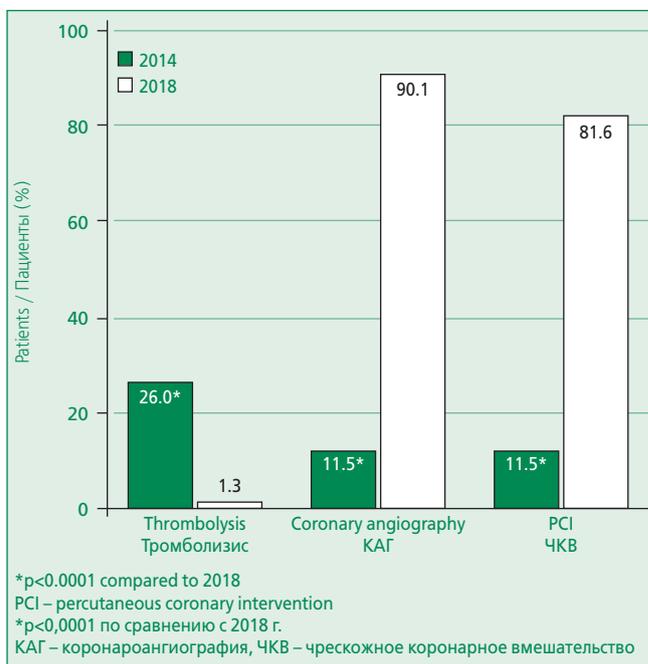


Figure 1. Thrombolysis, coronary angiography, and percutaneous intervention

Рисунок 1. Тромболизис, коронароангиография и чрескожное вмешательство

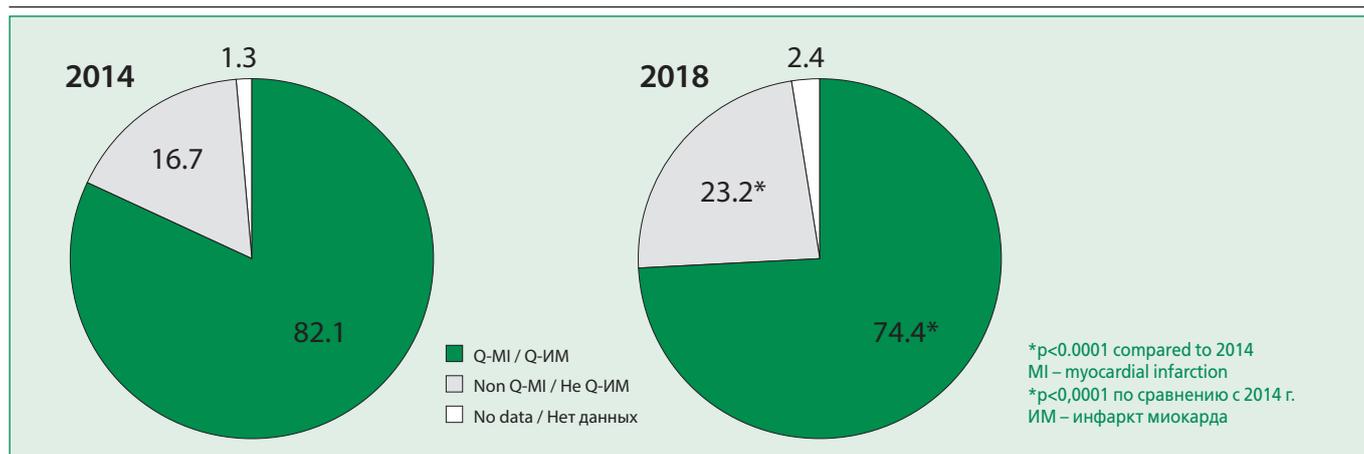


Figure 2. The structure of myocardial infarction (%)
Рисунок 2. Структура инфаркта миокарда (%)

умерших в стационаре больных невозможно было в полной мере собрать ту информацию, которая была предметом изучения.

Первое, что можно отметить при сравнении – более чем двукратное увеличение количества больных, что, по-видимому, объясняется расширением показаний к госпитализации. Что касается основных клинических характеристик, то существенных различий в них зафиксировано не было. В наших предыдущих публикациях была отмечена плохая осведомленность

пациентов о некоторых факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, и были показаны значительные различия между данными медицинской истории, куда включались данные, полученные при сборе анамнеза, и данными, полученными в результате объективного обследования в отношении некоторых факторов риска у пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС [9].

По-прежнему затруднена трактовка таких факторов риска, как дислипидемия в анамнезе и отягощенная наследственность. Полученные данные об их частоте (она оказалась очень небольшой) вызывают сомнения, поскольку есть основания полагать что врачи далеко не всегда интересовались наличием этих факторов риска, поэтому отсутствие упоминания о таких факторах

Table 3. The diagnosis at discharge in patients hospitalized with acute coronary syndrome

Таблица 3. Диагноз при выписке у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом

Пол	Диагноз	2014 г.	2018 г.	p
Мужчины, n (%)	ОИМ	50 (76,9)*	102 (74,5)*	0,704
	Q-ИМ	41 (82,0)**	77 (75,5)**	
	Не Q-ИМ	8 (16,0)**	23 (22,5)**	
	Нет данных	1 (2,0)**	2 (2,0)**	
	НС	15 (23,1)*	35 (25,5)*	
	Всего	65 (100)	137 (100)	
Женщины, n (%)	ОИМ	28 (71,8)*	62 (72,1)*	0,973
	Q-ИМ	23(82,1)**	45 (72,6)**	
	Не Q-ИМ	5 (17,9)**	15 (24,2)**	
	Нет данных	0 (0)**	2 (3,2)**	
	НС	11 (28,2)	24 (27,9)	
	Всего	39 (100)	86 (100)	
Итого, n (%)	ОИМ	78 (75,0)*	164 (73,5)*	0,078
	Q-ИМ	64 (82,1)**	122 (74,4)**	
	Не Q-ИМ	13 (16,7)**	38 (23,2)**	
	Нет данных	1 (1,2)**	4 (2,4)**	
	НС	26 (25,0)*	59 (26,5)*	
	Всего	104 (100)	223 (100)	

*Процент указан от количества всех мужчин, женщин и пациентов указанного года,
**процент указан от количества пациентов, перенесших ОИМ в указанном году
ИМ – инфаркт миокарда, ОИМ – острый ИМ, НС – нестабильная стенокардия

Table 4. Therapy prescribed at discharge

Таблица 4. Терапия, назначенная при выписке

Группы препаратов	2014 г. (n=104)	2018 г. (n=223)	p
Ацетилсалициловая кислота	95 (91,3)	195 (87,4)	0,300
Другие антиагреганты	80 (76,9)	214 (96,0)	<0,0001
Двойная антиагрегантная терапия	74 (71,2)	192 (86,1)	0,001
Бета-адреноблокаторы	94 (90,4)	213 (95,5)	0,071
Ингибиторы АПФ	71 (68,3)	194 (87,0)	<0,0001
АРА II	17 (16,3)	23 (10,3)	0,121
Статины	101 (97,1)	214 (96,0)	0,759*
Антикоагулянты	7 (6,7)	23 (10,3)	0,296
Антагонисты кальция	13 (12,5)	8 (3,6)	0,002
Антиаритмические препараты	6 (5,8)	11 (4,9)	0,751
Диуретики (все группы)	28 (26,9)	30 (13,5)	0,003
Калийсберегающие диуретики	10 (9,6)	11 (4,9)	0,108
Нитраты	12 (11,5)	2 (0,9)	<0,0001*
Сердечные гликозиды	0 (0,0)	0 (0,0)	0,300

*Данные с использованием точного критерия Фишера
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина,
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

риска, какотягощенная наследственность или повышенный уровень холестерина могло означать либо их реальное отсутствие, либо то, что врач не задавал этот вопрос, или больной не знал, как на него ответить. Некоторое (но статистически значимое) увеличение частоты АГ в анамнезе, по-видимому, может свидетельствовать о реальном увеличении распространенности этого фактора риска.

Анализируя предшествующие развитию ОКС сердечно-сосудистые заболевания, отметим, что их число заметно уменьшилось в 2018 г. за счет существенного снижения частоты ранее диагностированной ИБС. Интересно, что в регистре ЛИС-1 (2005-2007 гг.) частота предшествующих ОИМ сердечно-сосудистых заболеваний была значительно выше [10]. Этот факт, возможно, является основным, отражающим изменение «портрета» больного ОИМ. Сравнивая данные регистра ЛИС-3 (как за 2014 г., так и за 2018 г.), можно видеть существенное сокращение доли ОИМ с формированием зубца Q. При сравнении наших данных с зарубежными, отметим, что, помимо снижения заболеваемости ОИМ во многих развитых странах Запада регистрируют и изменение его течения, в частности, отмечается тенденция к преобладанию более легких форм. Так, по данным исследования GRACE, проводившегося в разных странах Америки и Европы, зафиксировано существенное снижение частоты ИМ с формированием зубца Q. Это, по мнению исследователей, существенно повлияло на снижение госпитальной летальности [11], и, по-видимому, эта тенденция с некоторым опозданием наблюдается и в нашей стране.

Возможно, это является отражением как улучшения качества догоспитальной терапии (см. ниже), так и меньшей «отягощенностью» больных предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь, ИБС.

В 2018 г. во время госпитализации, как и следовало ожидать, значительно возросло количество чрескожных коронарных вмешательств, что напрямую связано с функционированием сосудистого центра. Данные проспективного наблюдения за выжившими больными впоследствии позволяют оценить, как это отразилось на отдаленных исходах болезни. Однако частота трансформирования ОКС в ОИМ в 2018 г. практически не изменилась по сравнению с 2014 г. Напомним, однако, что в нашем исследовании анализировались только выжившие в острой стадии болезни больные, при учете умерших в стационаре больных картина могла быть несколько иной.

Принципиально важен анализ так называемой «догоспитальной терапии», т.е. той терапии, которую получали больные непосредственно перед развитием ОКС. Существует обоснованное мнение, что именно эта терапия лучше всего отражает реальное качество

первичной и вторичной профилактики ОИМ, так как эта та терапия, которую реально получали больные, а не та терапия, которую им назначали врачи [4]. При сравнении догоспитальной терапии регистра ЛИС-1 и регистра ЛИС-3 (как в 2014 г., так и в 2018 г.) отмечается существенное улучшение ее качества, в первую очередь, в отношении применения статинов (в регистре ЛИС-1 их получали лишь 2% больных) и антиагрегантов (в регистре ЛИС-1 их получали только 16% больных). В то же время в исследовании, проводимом The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) в США в 2003-2004 гг. у больных госпитализированных с ОКС частота догоспитальной терапии статинами составляла 44,9%, ББ – 42,8%, и АПФ/АРАII – 43,6% [12].

При сравнении догоспитальной терапии в регистре ЛИС-3 за 2014 и 2018 гг. также отмечается положительная динамика в отношении применения статинов, однако доля больных, получавших эти препараты перед развитием ОКС, остается низкой (13,9%). Явная положительная динамика между 2014 и 2018 гг. отмечена и в отношении частоты назначения антиагрегантов. Обращает на себя внимание и факт снижения назначения нитратов, при этом назначение антиангинальных препаратов других групп практически не возросло. Это может быть объяснено либо снижением частоты стенокардии (что косвенно подтверждается уменьшением частоты ИБС), либо невнимательным отношением врачей к назначению антиангинальной терапии, либо и тем, и другим. Последняя гипотеза представляется наиболее вероятной.

Что касается терапии, рекомендованной после выписки из стационара, то она и в 2014 г. в целом соответствовала клиническим рекомендациям. В 2018 г. возросла частота назначения двойной антиагрегантной терапии, что согласуется с более частым проведением процедуры ангиопластики со стентированием. Следует отметить, однако, что рекомендованная терапия отражает лишь приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций и далеко не всегда отражает терапию, которую реально принимали больные после выписки из стационара [13].

Закключение

Таким образом, за 4 года «портрет» госпитализированного больного с ОКС несколько изменился: в первую очередь, существенно снизилась частота предшествующей ИБС, увеличилась частота АГ. По-прежнему невозможно оценить частоту и значимость таких факторов риска, как гиперхолестеринемия и неблагоприятная наследственность – либо из-за того, что врачи при сборе анамнеза часто игнорируют эти вопросы, либо вследствие того, что больные не знают ответа на них.

При анализе догоспитальной терапии повысилась частота применения антиагрегантов, частота применения статинов также увеличилась, но в целом статины принимает меньшая часть больных.

Частота развития ОИМ среди больных ОКС за рассматриваемый период фактически не изменилась.

References / Литература

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292. DOI:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
2. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):681-4 (In Russ) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):681-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-5-681-68.
3. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 2. Influence of previous drug treatment on long-term life prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8:738-45 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8:738-45]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-738-745.
4. Lukina Yu.V., Ginzburg M.L., Smirnov V.P., et al. Treatment compliance, in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *The Clinician*. 2012;2:41-9 (In Russ) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П., и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист. 2012;2:41-9]. DOI:10.17650/1818-8338-2012-6-2-41-49.
5. Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of patients attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LISS-3 data. *Indian Heart J*. 2017;69:105-6. DOI:10.1016/j.ihj.2016.11.005.
6. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(2):32-8 (In Russ) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая Медицина. 2013;16(2):32-8].

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Alexander V. Zagrebelskiy – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Nadezhda P. Zolotareva – MD, Postgraduate Student, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Moisey L. Ginzburg – MD, Head of Cardiology Department for Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome, Lyubertsy Regional Hospital

Dmitry A. Startsev – MD, Chief Physician, Lyubertsy Regional Hospital

Svetlana V. Blagodatskikh – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

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

7. Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.V., et al. Influence of Patients' Prehospital Attendance at Outpatient Clinics on Long-Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):363-9 (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(3):363-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369.
8. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):89-93 (In Russ) [Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6):89-93].
9. Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., et al. Awareness of cardiovascular disease, its risk factors, and its association with attendance at outpatient clinics in acute coronary syndrome patients. *Integrative Medicine Research*. 2017;6(3):240-4. DOI:10.1016/j.imr.2017.06.003.
10. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *The Clinician*. 2011;1;24-8 (In Russ) [Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». Клиницист. 2011;1;24-8].
11. LaBounty T., Gurm H.S., Goodman S. G., et al. Predictors and implications of Q-waves in ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2009;122(2):144-51. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.08.029.
12. Lee H.Y., Cooke C.E., Robertson T.A. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(3):271-80. DOI:10.18553/jmcp.2008.14.3.271.
13. Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):519-524 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):519-24. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦТПМ

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦТПМ

Золотарева Надежда Петровна – аспирант, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦТПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦТПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦТПМ

Гинзбург Моисей Львович – зав. кардиологическим отделением для лечения больных ОКС, Люберецкая областная больница

Старцев Дмитрий Анатольевич – главный врач, Люберецкая областная больница

Благодатских Светлана Владимировна – к.х.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦТПМ

Лечение больных с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: не забывать о принципах доказательной медицины

Сергей Юрьевич Марцевич*

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

В статье анализируется возникшая в последнее время дискуссия по поводу опасности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) у больных с COVID-19. Отмечается спорность самой гипотезы о том, что эти препараты могут быть факторами, способствующими неблагоприятным исходам вирусного заболевания, а также отсутствие у этой гипотезы каких-либо клинических доказательств. Высказывается мнение, что отмена ИАПФ и АРА у больных с COVID-19 может увеличить риск неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина.

Для цитирования: Марцевич С.Ю. Лечение больных с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: не забывать о принципах доказательной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):273-276. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11

Treatment of Patients with COVID-19 and Concomitant Cardiovascular Diseases: Do not Forget About the Principles of Evidence-based Medicine

Sergey Yu. Martsevich*

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

The recent discussion about the dangers of using angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARA) in patients with COVID-19 is analyzed in the article. There is controversy over the hypothesis that these drugs can be factors contributing to an unfavorable outcome of a viral disease, as well as the absence of any clinical evidence for this hypothesis. The opinion that withdrawal of ACE inhibitors and ARA in patients with COVID-19 may increase the risk of adverse outcomes is presented.

Keywords: COVID-19, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists.

For citation: Martsevich S.Y. Treatment of Patients with COVID-19 and Concomitant Cardiovascular Diseases: Do not Forget About the Principles of Evidence-based Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):273-276. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11

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

Пандемия коронавирусной инфекции

Недавно возникшая и продолжающаяся пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) охватила практически весь мир. На сегодняшний день пандемия уже унесла почти 90000 жизней. В России на 8 апреля 2020 г. от COVID-19 скончалось 76 человек.

Не следует забывать, однако, что при всей остроте проблемы COVID-19 показатели смертности от этого заболевания не идут ни в какое сравнение с показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остающихся основной причиной смертности населения. Так, в 2018 г. от заболеваний системы кровообращения в России скончалось 856127 человек [1].

Как известно, COVID-19 особенно тяжело протекает у пожилых людей, скорее всего потому, что именно они, как правило, страдают различными ССЗ: артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью

сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Поэтому есть основания предполагать, что пандемия COVID-19 может еще более увеличить смертность от ССЗ.

Коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время стало очевидным, что так называемый тяжелый острый респираторный синдром (SARS – severe acute respiratory syndrome) и сопутствующая ему пневмония являются основным осложнением COVID-19, именно они, как считается, являются причиной смерти таких больных. Это особенность была отмечена и для других вирусных заболеваний. Известно также, что пневмония сама по себе может вызвать ряд сердечно-сосудистых осложнений даже у лиц без ССЗ [2], понятно, что у больных с уже имеющимися ССЗ этот риск будет значительно выше. К сожалению, на сегодняшний день нет четких статистических данных, от каких именно причин умирают больные с COVID-19, но отдельные клинические на-

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 16.04.2020

блюдения свидетельствуют о том, что непосредственной причиной смерти может быть не только острая дыхательная недостаточность, но и сердечно-сосудистые осложнения.

Ранее было показано, что вирусные заболевания могут дестабилизировать течение ССЗ, в частности, у больных ИБС и ХСН наблюдаются разрывы атеросклеротических бляшек под влиянием системного воспаления, вызванного вирусом [3]. Именно поэтому уже достаточно давно препараты, способные стабилизировать атеросклеротические бляшки, предлагалось включать в состав комплексного лечения больных с вирусной инфекцией, осложнившейся SARS. К таким препаратам относили аспирин, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [3]. Системное воспаление, вызываемое вирусной инфекцией, дает также прокоагулянтный эффект, увеличивая вероятность возникновения тромбозов, поэтому лечение антиагрегантами также считалось необходимым, особенно у тех больных ИБС, которым ранее проводилась ангиопластика со стентированием [4]. Все сказанное выше теоретически создает предпосылки для активного назначения сердечно-сосудистых препаратов у больных с SARS, вызванным вирусной инфекцией.

Однако научные данные об эффективности такого лечения, крайне ограничены. Тем не менее, нельзя не упомянуть, что в 2014 г., во время вспышки лихорадки Эбола в Африке, была предпринята попытка лечения SARS антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) и статинами. Для этого в очаг эпидемии, находившийся в Сьерра-Леоне, направлялись дженерики упомянутых выше препаратов. Комбинацию этих препаратов получали около 100 больных с лихорадкой Эбола, после чего врачи отмечали значительное улучшение в их состоянии. Несмотря на то, что строгого контролируемого исследования проведено не было, эти данные были опубликованы как клинические наблюдения [5]. Высказывались предположения о том, что препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), могут быть весьма перспективными при лечении нынешней пандемии COVID-19 [6].

Поэтому достаточно неожиданной оказалась публикация в *British Medical Journal*, появившаяся в конце февраля 2020 г., авторы которой, обращая внимания на очевидные данные о повышенной смертности больных с COVID-19 у больных с сопутствующими ССЗ, сделали вывод, что одной из причин этого может быть прием ИАПФ и АРА [7]. Причиной называлось использование коронавируса ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) для проникновения в клетку. Поскольку было показано, что применение как ИАПФ, так и АРА может существенно увеличить выработку

АПФ2, был сделан вывод, что эти лекарства могут способствовать более тяжелому течению COVID-19.

Авторы, правда, были достаточно осторожны в выводах и признали, что высказанное ими предположение о связи коронавирусной инфекции с приемом ИАПФ и АРА является лишь гипотезой и нуждается в подтверждении специально спланированных исследований, и что лишь после этого можно рекомендовать ограничить ИАПФ и АРА на период заболевания COVID-19 и заменять их препаратами другого механизма действия [7].

Вскоре появилась еще одна публикация J. Diaz [8], в которой автор, основываясь на результатах небольшого исследования 1099 больных, проведенного в Китае [9], указывает, что наиболее тяжелые исходы COVID-19 наблюдались у больных с АГ, ИБС, сахарным диабетом и хроническими заболеваниями почек. Именно эти больные, как указывает J. Diaz, имеют показания к назначению ИАПФ и АРА. Отметим, что в оригинальной публикации отсутствуют данные о реально получаемой терапии ИАПФ и АРА. Тем не менее, J. Diaz делает вывод о том, прием ИАПФ и АРА является одним из факторов риска тяжелых исходов COVID-19 [8].

К сожалению, указанные выше публикации получили широкий резонанс как в средствах массовой информации, так и среди практических врачей. Мы уже имеем отдельные (пока, правда, документально не подтвержденные) сообщения об отмене ИАПФ и АРА у пожилых больных, страдающих ССЗ.

Достоин удивления, что некоторые сообщества по доказательной медицине, в частности, Центр доказательной медицины при Оксфордском университете поспешили принять весьма неоднозначные документы, с одной стороны, признающие, что реальных доказательств вреда от применения ИАПФ и АРА у больных с риском заболеть COVID-19 нет, а с другой – призывающие отменять эти препараты там, где ССЗ протекают не очень тяжело [10]. Предложен даже специальный алгоритм, определяющий, когда и каким больным следует отменять ИАПФ или АРА при COVID-19. От себя добавим, что если объективно оценить степень доказанности предлагаемого алгоритма с позиций доказательной медицины, то его следовало бы отнести к классу рекомендаций III (предложенный алгоритм может принести больше вреда, чем пользы), а его уровень доказательств расценить как «С» (мнение экспертов).

Как ни странно, позиция, высказанная Центром доказательной медицины при Оксфордском университете, была только что поддержана в редакционной статье, появившейся в *British Medical Journal* [11]. В этой статье был вновь опубликован алгоритм применения или отмены ИАПФ и АРА при COVID-19. Здесь

же было отмечено, что согласно названному алгоритму большинству больных во время заболевания COVID-19 ИАПФ и АРА целесообразно отменить. Необходимо отметить, что изложенная выше позиция только что была подвергнута критике известным специалистом по доказательной медицине G. FitzGerald в беседе с президентом Европейского общества кардиологов B. Casadei, где эти рекомендации были названы противоречивыми.

Нельзя не упомянуть также, что упомянутые выше публикации и позиции их авторов подверглись серьезной критике в целом ряде недавно опубликованных работ. Например, R. Sarzani высказал мнение, что «поспешные спекуляции могут быть опасными» [12], считая, что связывание вируса с АПФ2 приведет в итоге к гиперактивации РААС и усилению повреждающего действия коронавируса на легкие. Соответственно, препараты, уменьшающие активность РААС, будут ослаблять это действие. Поэтому, по мнению R. Sarzani, нет никаких оснований ограничивать применение названных выше препаратов у больных с COVID-19. D. Gurwitz считает, что конкуренция за рецепторы между коронавирусом и АРА вообще не имеет клинической значимости и отстаивает тактику применения АРА при COVID-19 как одну из попыток улучшить состояние больных [13].

Европейский кардиологический журнал только что посвятил специальную публикацию теме, нужно ли отменять ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы при COVID-19 [14]. Основной вывод статьи: основываясь на существующих данных, а также на доказанном влиянии ИАПФ и АРА у больных с ССЗ, в том числе, с коморбидной патологией, на показатели смертности, терапия этими препаратами должна продолжаться при ХСН, АГ, инфаркте миокарда в соответствии с современными клиническими рекомендациями независимо от наличия COVID-19. Отмена препаратов, блокирующих РААС или перевод больных на препараты других групп нежелательны, так как это может увеличить сердечно-сосудистую смертность у больных с тяжелым течением COVID-19.

Наиболее полно и объективно, с нашей точки зрения, обсуждаемая проблема оценена в публикации M. Vaduganathan и др. [15]. В статье отмечается, что высказанная гипотеза о связи активации РААС ИАПФ и АРА и увеличением риска заболевания COVID-19 и

его осложненного течения не имеет клинических доказательств. В работе говорится также, что в настоящее время проводятся клинические исследования для оценки эффективности и безопасности препаратов, влияющих на РААС у больных с COVID-19. Отмена ИАПФ и АРА у больных с ССЗ, заболевшими COVID-19, по мнению авторов, может дестабилизировать их клиническое состояние и привести к неблагоприятному исходу. До получения надежных клинических данных, считают авторы, нет никаких оснований изменять терапию ССЗ у больных, заболевших COVID-19, и тем более в запятых у больных, имеющих риск этого заболевания.

Не остались в стороне от обсуждаемой проблемы и некоторые профессиональные медицинские сообщества. Так, Совет Европейского общества кардиологов по АГ выпустил специальное заявление, в котором отметил, что больным АГ настойчиво рекомендуется продолжать принимать их обычную антигипертензивную терапию, поскольку нет никаких клинических доказательств, что лечение ИАПФ или АРА должно быть прекращено из-за инфекции COVID-19 [16].

Заключение

В заключение отметим, что медицина уже не раз сталкивалась с тем, что гипотезы, основанные на патофизиологических данных, спекулирующие на отдельных, не всегда четко изученных механизмах действия и не имеющих строгих клинических подтверждений, приводят к ошибочным выводам. Попытки внедрить недоказанные гипотезы в практическую медицину могут иметь непредсказуемые последствия. Все это в полной мере может иметь отношение к призывам отменять ИАПФ и АРА при появлении у них признаков COVID-19, препаратам, спасшим жизнь миллионам людей с ССЗ. Отмена этих препаратов у больных с тяжелыми ССЗ в условиях повышенной нагрузки на сердце, вызванной инфекционным заболеванием, с нашей точки зрения, может привести к катастрофическим последствиям.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Russian statistical yearbook. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Российский статистический ежегодник. М.: Росстат; 2019].
2. Yu C.M. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82:140-4. DOI:10.1136/pgmj.2005.037515.
3. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and cardiovascular system: acute and long-term complications. *Eur Heart J.* 2020; DOI:10.1093/eurheartj/ehaa231.
4. Libby P., Simon D.L. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20. DOI:10.1161/01.cir.103.13.1718.
5. Fedson D.S., Rordam O.M. Testing Ebola patients: a "bottom up" approach using generic statins and angiotensin receptor blockers. *Int J Infect Dis.* 2015;36:80-4.
6. Fedson D.S., Opal S., Rordam O.M. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-10 infection. *mBio.* 11:e00398-20. DOI:10.1128/mBio.00398-20.
7. Sommerstein R., Grani C. Rapid response: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ.* 2020;368:m810.
8. Diaz J.H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020 Mar 18. pii: taaa041. DOI:10.1093/jtm/taaa041.
9. Guan W., Ni Z., Liang W., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease in China. *N Engl J Med.* 2020, February 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
10. Aronson J.K., Ferner R.E. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in COVID-19 [cited by April 14, 2020]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers-in-covid-19/>.
11. Aronson J.A., Ferner R.E. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1313. DOI:10.1136/bmj.m1313.
12. Sarzani R. Relationship between COVID-19 and rennin-angiotensin-aldosterone-system blockers: hasty speculations may be dangerous. *BMJ.* 2020;368:m810.
13. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Disc Res.* 2020. DOI:10.1002/ddr.21656.
14. Kuster G., Pfister O., Burkard T., et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020 Mar 20. pii: ehaa235. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa235.
15. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. DOI:10.1056/NEJMsr2005760.
16. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [cited by April 14, 2020]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

About the Authors

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of 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

Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии

Оксана Михайловна Драпкина, Анастасия Николаевна Кабурова*

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

Хронические неинфекционные заболевания представляют одну из ключевых медицинских проблем XXI века. Лидирующее место среди причин смертности в данной группе занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), патогенез которых до сих пор имеет потенциал к более полному раскрытию и обнаружению ранее неизвестных, но значимых «участников». Последние десятилетия характеризуются активным изучением роли бактерий кишечника в инициации и прогрессированию ССЗ, итогом которого стало признание микробиоты как потенциально нового фактора риска ССЗ. Развитие методики секвенирования наряду с биоинформатическим анализом позволило ученым интенсивно расширять знания о составе микробиоты и функциях ее метаболитов в поддержании здоровья и развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие макро- и микроорганизмов опосредовано множеством путей, среди которых в качестве основных «игроков» выделяют триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и вторичные желчные кислоты. ТМАО известен участием в развитии атеросклероза и увеличением риска основных сердечно-сосудистых событий. КЦЖК и вторичные желчные кислоты в большинстве работ показали протективную роль в отношении развития ССЗ. Большое внимание уделяется роли липополисахарида грамотрицательных бактерий в развитии состояния системного низкоуровневого воспаления за счет метаболической эндотоксемии, которая вносит вклад в прогрессирование развития ССЗ. Описанные взаимодействия привлекают внимание к перспективе влияния на отдельные звенья патогенеза ССЗ посредством модуляции функции и состава микробиоты кишечника. Данный обзор нацелен на освещение современных данных о механизмах влияния микробиоты кишечника и ее метаболитов на сердечно-сосудистый риск и события, а также существующие результаты и перспективы воздействия на системные эффекты бактерий кишечника.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):277-285. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-02

Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development

Oxana M. Drapkina, Anastasia N. Kaburova*

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

Chronic noncommunicable diseases represent one of the key medical problems of the XXI century. In this group cardiovascular diseases (CVD) are known to be the leading cause of death which pathogenesis still has the potential to be more profoundly revealed in order to discover its yet unknown but essential factors. The last decades are marked by the active investigation into the gut bacterial role in the initiation and progression of CVD. The result of this investigation has been the appreciation of microbiome as the potentially new cardiovascular risk factor. The development of sequencing techniques, together with bioinformatics analysis allowed the scientists to intensively broaden the understanding of the gut microbiota composition and functions of its metabolites in maintaining the health and the development of atherosclerosis, arterial hypertension and heart failure. The interaction between macro- and microorganisms is mediated through the variety of pathways, among which the key players are thought to be trimethylamine-N-oxide (TMAO), short chain fatty acids (SCFA) and secondary bile acids. TMAO is known due to its role in atherosclerosis development and the increase in major cardiovascular events. In the majority of research SCFA and secondary bile acids have demonstrated protective role in CVD. The great attention is being paid to the role of lipopolysaccharide of gram negative bacteria in the development of systemic low-grade inflammation due to the metabolic endotoxemia which contributes to the progression of CVD. The described interactions draw attention to the opportunity to influence on the certain mechanisms of CVD pathogenesis through the modulation of microbiota composition and function. The review is aimed at highlighting the current data about the mechanisms by which the gut microbiota and its metabolites may increase cardiovascular risk and events rate as well as discussing the existing results and future perspective of bacterial systemic effects modulation.

Keywords: gut microbiota, cardiovascular diseases, arterial hypertension, heart failure, atherosclerosis, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids.

For citation: Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):277-285. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-02

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

Received/Поступила: 22.07.2019

Accepted/Принята в печать: 23.10.2019

Введение

В последнее десятилетие стал доступен внушительный объем данных, раскрывающих новую тему в науке – экологическое разнообразие симбиотических микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека. По последним научным данным эта экосистема вносит весомый вклад в широкий круг физиологических и патологических процессов [1]. Известно, что кишечник человека населяют до 100 триллионов симбионтов, что в 10 раз больше числа клеток тела человека. Доказанным является факт, что ДНК человека составляет лишь 10% от всего разнообразия ДНК бактерий-комменсалов, населяющих его организм [2,3]. Состав микробного сообщества значительно зависит от пищевых привычек, генетических особенностей, патологических и физиологических изменений в организме. Имеется большой набор исследований, результаты которых сходятся на значимой роли дисбиоза в инициации и прогрессировании нарушений полноценной функции кишечника: снижении барьерных свойств, нарушении переваривания пищи, продукции и абсорбции метаболитов [4]. Все это служит первым шагом к развитию нарушений обмена веществ, системному воспалению, прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Более того, экосистема желудочно-кишечного тракта может считаться одним из крупнейших эндокринных и паракринных органов в связи с продукцией значительного спектра компонентов, которые оказывают как местные, так и системные эффекты, влияя на биохимические процессы [3].

Крупнейшие международные проекты, посвященные изучению микробиома и взаимоотношений его представителей с организмом «хозяина» – Human Microbiome Project (США) и MetaHIT (Европа) – позволили значительно расширить наши представления о таксономическом разнообразии и функционировании микробных сообществ. Посредством метагеномного секвенирования стало известно, что доминирующими являются представители отделов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Verrucomicroba*, также в большинстве случаев присутствующие в кишечнике человека [5,6]. Стоит отметить, что хотя микробная экосистема характеризуется устоявшейся композицией, такие факторы, как использование антибиотиков, смена питания, возраст и генетические особенности хозяина могут значимо обуславливать ее динамику [7]. Необходимо иметь в виду, что кишечная микрофлора не ограничивается только бактериальным составом, а в нее также входят менее изученные представители вирусов, грибов и бактериофагов [8].

Функции кишечной микробиоты в норме

В литературе описывается впечатляющее многообразие функций кишечной микробиоты, которые можно условно разделить на три группы (табл. 1) [9,10].

Адекватная архитектура внутренней слизистой оболочки кишечника обеспечивает полноценное выполнение барьерной функции. Наряду с плотными межклеточными контактами между эпителиоцитами выделяют три уровня защиты слизистой оболочки [11], препятствующих проникновению продуктов жизнедеятельности патогенных микроорганизмов в системный кровоток:

1. химический (обеспечивается желчными кислотами, которые выполняют бактерицидную функцию) [12];
2. механический [13]:
 - а) внешний слой: муцин, который секретируется бокаловидными клетками и заселен бактериями-комменсалами;
 - б) внутренний: гликокаликс эпителиальных клеток (участвует в связывании и стабилизации трофических факторов для энтеро-, колоноцитов, содержит IgA и антимикробные пептиды), в норме в данном слое нет микроорганизмов;
3. иммунологический: расположен на уровне lamina propria и кишечной-связанной лимфоидной ткани, содержит Т-лимфоциты, В-лимфоциты, плазматиче-

Table 1. Intestinal microbiota functions

Таблица 1. Функции кишечной микробиоты

Функция микробиоты	Компоненты
Защитная	<ul style="list-style-type: none"> • обеспечение колонизационной резистентности • конкуренция за нутриенты и рецепторы с патогенной микрофлорой • продукция антимикробных факторов (бактериоцины, молочная кислота) • иммуномодулирующая функция
Барьерная	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция продукции эпителиальной слизи • индукция IgA • апикальное укрепление плотных контактов • участие в иммунной защите • участие в иммунной защите
Метаболическая	<ul style="list-style-type: none"> • контроль дифференциации и пролиферации клеток кишечного эпителия • синтез короткоцепочечных жирных кислот • метаболизм лекарственных веществ и пищевых канцерогенов • синтез витаминов (группы В, витамин К), нейротрансмиттеров и сигнальных молекул • ферментация неперевариваемых пищевых волокон • биотрансформация конъюгированных желчных кислот • абсорбция ионов • утилизация энергии

ческие клетки, макрофаги, дендритные клетки. В ответ на антигены в просвете кишечника в этом слое происходит продукция интерлейкинов (IL-5, IL-13, IL-17, IL-22) и интерферона γ [14].

Патологическое влияние дисбиоза на организм

В норме барьерная функция кишечника поддерживается здоровым микробным пейзажем, полноценной структурой плотных межклеточных контактов, нормальной композицией слизи на поверхности энтероили колоноцитов и водно-солевым балансом. Однако кишечная микрофлора может реализовать свои эффекты в организме хозяина посредством разнообразия процессов. Для того чтобы иметь влияние на удаленные от кишечника органы, микробные сигналы должны быть первоначально транслоцированы через кишечный эпителий. В некоторых случаях сигнальными структурами могут быть структурные компоненты мембран бактерий (липидополисахарид или пептидогликан), которые взаимодействуют с эпителиальными клетками слизистой оболочки кишечника через паттерн-распознающие рецепторы, что приводит к соответствующему иммунному ответу [15]. Таким образом, липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан могут служить триггерами множества нисходящих сигналов от рецепторов хозяина как на поверхности кишечного эпителия, так и на уровне микрососудов, развитию данной картины особенно способствует нарушение барьерной функции кишечника. Другой путь изменения физиологических процессов организма реализуется через биоактивные молекулы, которые влияют на функционирование отдаленных органов и образуются в результате метаболизма, опосредованного микробиотой. К таким биоактивным метаболитам бактерий относятся триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и вторичные желчные кислоты [16, 17].

Наиболее показательную роль барьерной функции кишки в развитии системных эффектов проследивается на примере хронической сердечной недостаточности (ХСН). В этом случае ишемия стенки кишечника или выраженная динамика давления в портальной вене могут приводить к изменению композиции микробиоты и вирулентности ее представителей в связи с гипоксией и гиперкапнией в просвете кишечника, изменением локального pH и уровня норадреналина. В условиях сниженного сердечного выброса последующие гипоперфузия и застой в стенке кишечника дополнительно способствуют ухудшению микробной среды, нарушению барьерной функции кишечника с развитием бактериальной транслокации и миграции липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в кровотока с развитием системного воспаления.

Данный феномен может вносить вклад в развитие ХСН или ухудшение ее течения [18]. В действительности пациенты с ХСН демонстрируют большее число патогенных бактерий в фекалиях и большую плотность бактериальной пленки на поверхности слизистой кишечника по сравнению со здоровыми людьми, что связано с повышенной проницаемостью кишечной стенки [19].

Роль микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Хорошо доказано, что как генетические, так и средовые факторы играют важную роль в развитии и прогрессировании ССЗ. Присутствие кишечного дисбиоза или изменение состава метаболитов в просвете может приводить к более активному синтезу зависимых от активности микроорганизмов молекул, а также к индукции воспалительных реакций с системными эффектами, что, как известно, лежит в основе патогенеза многих хронических неинфекционных заболеваний. Одни из первых работ, породивших интерес к изучению роли микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии, определили связь между дисбиозом ротовой полости и развитием атеросклеротических бляшек. De Stefano с соавт. продемонстрировали четырехкратное повышение риска развития атеросклеротических бляшек в группе пациентов с периодонтитом в результате 14-летнего исследования 9760 участников в возрасте 25-74 лет [20]. Более поздние работы определили связь между бактериальным составом периодонта и толщиной комплекса интима-медиа [21]. Трехлетнее наблюдательное исследование установило, что улучшение микробного пейзажа ротовой полости выразилось в замедлении утолщения комплекса интима-медиа [22]. Стоит отметить, что в последние рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике периодонтит был включен как фактор, дополнительно увеличивающий сердечно-сосудистый риск [23]. Кроме того, есть данные, что в атеросклеротических бляшках могут присутствовать бактериальные ДНК, а также что бактерии-носители этих ДНК присутствовали в кишечнике индивидуумов, имеющих атеросклеротические бляшки [24]. Было показано, что лица с атеросклеротическим поражением сосудов имеют преобладание *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes* и *Streptococcus spp.*, одновременно отмечалось снижение бутират-продуцирующих *Roseburia intestinalis* и *Faecalibacterium prausnitzii* в сравнении со здоровыми лицами. Одни из последних работ показали воспроизводимые связи между ССЗ и *Chlamydia pneumoniae*, *P. gingivalis*, *H. pylori*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [25], выявлено, что дисбиоз может способствовать развитию окислительного стресса через увеличение экспрессии провоспа-

лительных цитокинов. Это приводит к окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [26], одновременно с этим их окисленные частицы вносят вклад в развитие артериальной гипертензии, влияя на продукцию NO и эндотелина-1 [27].

Роль микробиоты кишечника в развитии артериальной гипертензии

Изучение артериальной гипертензии (АГ) в свете влияния на нее микробиоты кишечника не сразу заслужило интерес в научных кругах. Согласно наблюдениям мыши с деконтаминированным кишечником имеют более низкий уровень артериального давления (АД), чем живущие в естественных условиях. На основании этого факта было выдвинуто предположение о роли кишечных бактерий в регуляции АД. Участники (n=196) одного из исследований по этой теме были распределены на 3 группы: лица без АГ, имеющие предгипертензию и имеющие установленную гипертоническую болезнь. Результаты показали, что в сравнении с группой контроля у лиц с нарушением регуляции АД обнаружилось значимое снижение разнообразия представителей кишечной микробиоты, доминирование энтеротипа *Prevotella* с преимущественным размножением родов *Klebsiella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*. В здоровой группе преобладал энтеротип *Bacteroidetes*, присутствовали *Faecalibacterium*, *Oscillibacter*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Butyrivibrio*. Микробный пейзаж в группе предгипертензии и АГ оказался схожим. Проведенная впоследствии трансплантация бактерий от группы с АГ деконтаминированным мышам привела к развитию АГ у последних, что доказывает возможность передачи данного признака за счет трансплантации микробиоты и ее прямое влияние на уровень АД [28].

Роль микробных метаболитов в развитии ССЗ

Помимо значения микробного состава интерес в развитии ССЗ вызывают метаболиты, образующиеся в процессе их жизнедеятельности: ТМАО, КЦЖК и вторичные желчные кислоты. Согласно последним клиническим исследованиям эти метаболиты имеют тесную связь с развитием ССЗ [29].

Короткоцепочечные жирные кислоты имеют менее 6 атомов углерода в своем составе, которые образуются как первичные продукты ферментирования неперевариваемых пищевых волокон. Они являются наиболее распространенным продуктом, образование которого зависит от функционирования микробиоты в просвете кишечника и служат основным источником питания колоноцитов. КЦЖК выполняют роль поддержания и изменения структуры кишечной микробиоты и влияют на иммунные и метаболические процессы

организма. КЦЖК представлены преимущественно ацетатом, пропионатом и бутиратом [30]. К основными продуцентам ацетата относят широкий круг кишечных бактерий, среди которых наиболее изучены *Ruminococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Bifidobacterium sp.* Продукция пропионата активно осуществляется тремя различными путями благодаря *Bacteroides sp.*, *Phascolarctobacterium succinatutens* и *Dialister sp.* Ферментация крахмала является основным путем образования бутирата, что происходит благодаря активности *F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium halli* и *Ruminococcus bromii* [31]. Путем взаимодействия с рецепторами на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток бутират может поддерживать баланс Th1 и Th2 опосредованного иммунного ответа [32]. КЦЖК функционируют как макронутриенты или гормоноподобные сигнальные молекулы, а попадая в системный кровоток, активируют иммунные и метаболические пути «хозяина» посредством связи с G-белками [25].

Недавно был раскрыт один из детальных механизмов влияния КЦЖК на уровень АД. В его реализацию вовлечены ольфакторные рецепторы, семейство которых, как было обнаружено, экспрессируется не только в носовой полости, но и в гладкомышечных клетках резистивных сосудов множества тканей (в частности Olf78), а также в зоне юкстагломерулярного аппарата (ЮКГА). Последний, как известно, играет значимую роль в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ключевого механизма поддержания АД – в связи с тем, что именно в ЮКГА происходит выработка ренина. Было установлено, что Olf78, являясь лигандом пропионата и ацетата, участвует в регуляции тканевого кровотока, объема внеклеточной жидкости и повышения АД. Другими лигандами, обратившими на себя внимание в этой теме, стали G-протеин связанные рецепторы Gpr41 и Gpr43, которые локализованы в гладкомышечных клетках артериол. Ранее они были известны как регуляторы накопления жировой ткани (Gpr41) и воспалительного ответа (Gpr43). Выявлена их чувствительность к КЦЖК, спектр которых выходит за рамки только пропионата и ацетата. Влияние КЦЖК на Gpr41 и Gpr43 выражается в снижении тонуса артериол и гипотензии; на основании экспериментов была предложена гипотеза, что Gpr41 и Gpr43 имеют более низкий порог чувствительности к КЦЖК, чем Olf78, и в связи с этим доминирующий эффект КЦЖК является гипотензивным. Однако более высокие концентрации КЦЖК способны стимулировать Olf78, приводя к констрикции сосудов и предотвращая избыточную гипотонию. Так, мыши с дефектом Olf78, но активными Gpr41 и Gpr43 отвечают на введение пропионата неадекватной гипотензией [33]. В своем исследовании E.C. Aguilar et al. про-

демонстрировали, что добавление бутирата в диету подавляет образование атеросклеротических бляшек у мышей с недостаточностью апо-Е [34]. Они также отметили, что бутират снижает продукцию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, молекулы адгезии-1, матричной металлопротеиназы-2 в локусах атеросклеротического поражения, что приводит к снижению миграции макрофагов и повышенному накоплению коллагена, и, как следствие, большей стабильности бляшки [35].

Существует достаточно данных, подтверждающих причинно-следственную связь между циркулирующими в крови метаболитами, продукция которых зависит от метаболизма бактерий кишечника, и ССЗ. Одним из ярких примеров такого метаболита является ТМАО [36-38]. В многочисленных экспериментальных и клинических работах наблюдалась связь между системным уровнем ТМАО и сердечно-сосудистым риском: так, известна связь между плазменным уровнем ТМАО и развитием основных сердечно-сосудистых событий в течение 3-х лет наблюдения. Высокие значения ТМАО демонстрировали прогностическую значимость и после корректировки по традиционным факторам риска, маркерам воспаления и функции почек. При этом пациенты, чьи показатели уровня ТМАО расположились в верхнем квартиле, имели в 2,5 раза больший риск основных сердечно-сосудистых событий по сравнению лицами из нижнего квартиля. Примечательно, что этот риск превосходил риск влияния традиционных факторов риска атеросклероза [39].

Триметиламин-N-оксид – это метаболит, который образуется из пищевого фосфатидилхолина, холина и L-карнитина за счет активности кишечной микрофлоры. Источники ТМАО в избытке представлены в красном мясе, яйцах, моллюсках, некоторых видах бобов. Холин и фосфатидилхолин метаболизируются бактериями кишечника до триметиламина (ТМА), который по портальной системе достигает печени и метаболизируется флавиновыми монооксидазами с образованием ТМАО. Известен также альтернативный путь образования ТМАО через две последовательные реакции: превращение L-карнитина в γ -бутиробеттаин – промежуточный метаболит, из которого далее образуется ТМАО. Проведено множество исследований, доказывающих причастность бактерий к образованию ТМАО, однако наиболее показательны выглядят работы, в которых применение антибиотиков широкого спектра действия выразилось в снижении уровня данного метаболита [40]. К настоящему времени существуют изученные предположения о механизмах, способствующих ТМАО-опосредованному атерогенезу. Среди них встречаются: увеличение экспрессии скавдинджер рецепторов на поверхности макрофагов, что приводит к усиленному формированию пенистых кле-

ток, активации окислительного стресса и инфламмомом, выделяющих IL-1 β и IL-18. Вместе с тем ТМАО может изменять стероидный метаболизм, уменьшая экспрессию матричной РНК печеночных ферментов, которые катализируют синтез желчных кислот, или индуцировать эндотелиальную дисфункцию через активацию NF- κ B, повышение экспрессии факторов эндотелиального воспаления, в том числе, молекулы клеточной адгезии-1 [40, 41].

Триметиламин-N-оксид рассматривается как один из маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки, что создает риск тромбоза сосудов коронарного русла и головного мозга. Данный факт нашел подтверждение в работе ученых, которые провели оценку «статуса разрыва» атеросклеротической бляшки методом оптической когерентной томографии и оценили уровень ТМАО у 26 лиц с ишемической болезнью сердца (с разрывом бляшки n=12, без разрыва n=14). Результаты позволили выяснить, что уровень ТМАО был значимо выше у пациентов первой группы. Эта же тенденция была продемонстрирована после выделения группы пациентов с тонкой фиброзной покрышкой, и результаты согласовывались с предыдущими: у данной группы уровень ТМАО был значимо выше [42]. Кроме того, ТМАО взаимодействует с тромбоцитами, индуцируя их гиперактивацию, что увеличивает протромботический потенциал. Исследования *in vitro* и *in vivo* доказали, что ТМАО индуцирует воспаление в сосудистой стенке за счет индукции синтеза провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и активации лейкоцитов [43,44].

Ученые клиники Кливленда получили интересные данные по результатам 5-летнего наблюдательного исследования 720 пациентов со стабильной ХСН. Главной находкой стала высокая прогностическая значимость уровня ТМАО в отношении смертельных исходов (увеличение в 1,8 раза) независимо от традиционных факторов риска, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), скорости клубочковой фильтрации, а также маркеров системного воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка). Примечательно, что сочетание повышенного уровня BNP (отражающего выраженную степень дисфункции миокарда) и низких значений ТМАО ассоциировалось со значительно более низким риском смерти в сравнении с подгруппой, имеющей одновременное повышение обоих маркеров. Эти результаты дополнительно подтверждают вклад особенностей метаболизма микробиоты в прогноз при ХСН [45].

Известно, что ожирение, индуцированное западной моделью диеты, приводит к нарушению миокардиальной функции, однако механизмы в основе этого явления до конца не изучены. В одном из исследований была дополнительно продемонстрирована роль ТМАО

в развитии системного низкоуровневого воспаления и дисфункции миокарда. Ученые включили в эксперимент 2 группы мышей, получавших западную диету и сбалансированное питание, соответственно. По итогам 8-недельного наблюдения было выявлено, что в «западной» группе животные имели большую массу тела, уровень ТМАО и более выраженную степень дислипидемии, чем в контрольной. При эхокардиографии у них обнаруживали систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, а микроскопически были показаны воспаление и фиброз интерстиция. Дополнительно использование западной диеты было связано с увеличением уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и снижением уровня противовоспалительного IL-10. Во второй части эксперимента в рацион мышей обеих групп был добавлен 3,3 диметил-1-бутанол (ингибитор образования ТМА). В результате блокирования пути ТМАО у обеих групп его уровень был снижен, у мышей с западным питанием произошел частичный регресс миокардиального фиброза, отмечались только увеличение массы тела и дислипидемия. Эти результаты позволили доказать участие ТМАО-опосредованных путей в индукции системного воспаления и интерстициального фиброза миокарда [46]. Получены любопытные данные о влиянии ТМАО на развитие гипертрофии и фиброза миокарда *in vivo* и *in vitro*, а также их механизмы, которые могут раскрыть новые горизонты патогенеза ХСН. Было продемонстрировано развитие гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального фиброза миокарда у мышей, которым вводился ТМАО, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, Z. Li et al удалось установить, что индукция фиброза обусловлена активацией сигнального пути TGF- β 1/Smad3. С целью дополнительных аргументов в пользу бактериальной теории развития фиброза миокарда через посредник в виде ТМАО авторы работы использовали антибактериальную терапию, что привело к частичному регрессу гипертрофии и фиброза ЛЖ [47].

На основании данных о роли ТМАО в ССЗ и факта, что ангиотензин II (АТ II) играет ключевую роль в патофизиологии и фармакотерапии АГ, была проведена работа, оценивающая влияние ТМАО на АД и гемодинамические эффекты АТ II. Крысам с имплантированными устройствами непрерывного контроля АД в течение 7 дней была проведена оценка исходных показателей, после чего в течение 14 дней оценивался эффект инфузии солевого раствора, ТМАО, АТ II и АТ II+ТМАО, соответственно. Результаты выявили, что применение ни солевого раствора, ни изолированного ТМАО не приводило к значимой динамике АД, в то время как инфузия АТ II способствовала значимому увеличению систолического и диастолического АД, но только в течение первых пяти дней. В последней

группе комбинированное введение АТ II и ТМАО приводило к значимому повышению систолического и диастолического АД, а эффект сохранялся в течение 2-х нед. Выводом исследования стал факт, что ТМАО способствует пролонгации прогипертензивных эффектов АТ II [48].

Таким образом, современные данные позволяют предполагать, что диета, богатая карнитином или холином может потенциально приводить к росту случаев ССЗ посредством образования ТМАО [40]. Исследование Atherosclerosis Risk in Communities [49] и Европейское проспективное исследование по раку и питанию (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) не подтвердили увеличение сердечно-сосудистого риска с ростом потребления холина. Кроме того, потребление рыбы, которая является одним из ключевых источников ТМА, не показало связи с риском развития ССЗ в исследовании здоровья врачей (Physicians' health study) [50]. Напротив, результаты метаанализа выявили, что наличие рыбы в рационе обратно связано с фатальными исходами при ишемической болезни сердца [51].

Роль микробиоты кишечника в метаболизме желчных кислот

Изначально первичные желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Синтезированные *de novo* желчные кислоты впоследствии проходят конъюгацию с глицином или таурином. В дальнейшем получившиеся соли секретируются в желчь вместе с холестерином и фосфолипидами, формируя мицеллы, которые некоторое время аккумулируются в желчном пузыре. Во время пищеварения происходит сокращение желчного пузыря и выход мицелл в проксимальные отделы кишечника, где они выполняют роль эмульгаторов, способствующих нормальной абсорбции гидрофобных молекул (жирные кислоты, жирорастворимые витамины). В дальнейшем соли желчных кислот попадают в толстый кишечник, где они регулируют состав микробного сообщества, а также подвергаются зависимому от микробиоты превращению из солей во вторичные желчные кислоты. После участия в абсорбции жирорастворимых веществ желчные соли и вторичные желчные кислоты подвергаются реабсорбции в подвздошной кишке и, попадая в портальный кровоток, могут выполнять роль сигнальных молекул, влияя на физиологические и патологические процессы [52]. Основные эффекты желчных кислот реализуются через фермент гидролазу солей желчных кислот или рецепторы желчных кислот. Упомянутый фермент бактериального происхождения может изменять сигналы желчных кислот, находящихся в системном кровотоке, что способствует развитию атеросклероза путем повышенного накопления холестерина,

образования пенистых клеток и увеличения размера атеросклеротической бляшки. Гидролаза солей желчных кислот была обнаружена среди *Methanobrevibacter smithii*, *Clostridium*, *Enterococcus* и других представителей микробиоты. Наибольший интерес в свете взаимодействия с желчными кислотами вызывают фарнезоидный X рецептор (FXR) и мембранный рецептор желчных кислот (TGR5). Их дефект приводит к реализации проатерогенных сценариев путем повышения уровня плазменных ЛПНП и увеличения экспрессии CD36 на макрофагах [53].

Привлекает интерес рецептор витамина D, который также относится к сенсорам желчных кислот. Было показано, что стимуляция макрофагального рецептора витамина D снижает выраженность атеросклероза у мышей и приводит к торможению влияния локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем [54]. Известна роль рецептора витамина D в полноценном функционировании кишечного барьера. Так, высокая активность данного рецептора ингибирует зависимые от NF-κB пути апоптоза энтероцитов. Снижение уровня витамина D связано со снижением экспрессии белков плотных контактов, кроме того, данный витамин увеличивает синтез антимикробных пептидов комменсальных бактерий, что нивелирует эффекты антимикробных пептидов патогенной флоры. Известно, что добавление бутирата приводило к повышению экспрессии рецепторов витамина D. Также упомянутый рецептор играет роль в антиген-презентирующей функции дендритных клеток и модуляции их иммунного ответа, активация рецептора приводит к снижению отношения IL-10/IL-12, способствуя созреванию регуляторных T-клеток и уменьшению интенсивности воспалительного ответа [55].

Возможности и перспективы влияния на микробиоту

Учитывая неоспоримый вклад микробиоты в развитие хронических неинфекционных заболеваний, в частности, ССЗ, она рассматривается как потенциально многообещающая цель терапии. Наиболее известные и выполнимые подходы сводятся к применению пробиотиков, пребиотиков и фекальной трансплантации [56,57].

Пробиотики представляют коллекцию бактерий с разнонаправленным спектром благоприятных свойств, влияющих на барьерную функцию кишечника и метаболизм «хозяина» [58]. Наиболее широко используемые представители включают *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что пробиотик, включавший набор штаммов *Lactobacillus plantarum*, приводил к снижению уровня холестерина и снижению образования атеросклеротических бляшек

у пациентов с гиперхолестеринемией [59]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании лица, использовавшие *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242, продемонстрировали более выраженное снижение ЛПНП и общего холестерина в сравнении с группой контроля, получавшей плацебо [60]. В дополнение к этим результатам было показано, что *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus coryniformis* и *Lactobacillus gasseri* участвовали в регуляции АД, снижая систолические значения [61]. Недавняя работа показала, что пробиотик, включающий *L. plantarum*, использовался как дополнительный или альтернативный фактор снижения сердечно-сосудистого риска [62].

К пребиотикам относится класс неперевариваемых ингредиентов пищи, благоприятное влияние которых реализуется через способность селективно стимулировать рост нормальной микрофлоры кишечника и подавлять жизнедеятельность потенциальных или абсолютных патогенов. Они способны вызывать изменения в составе микробиоты и ее влиянии на метаболизм хозяина. Пребиотики имеют дополнительные свойства иммуномодуляции, в частности – повышение секреции местного IgA, регуляция продукции муцина, увеличение числа иммунных клеток в регионарных лимфоидных тканях и периферической крови. Последние данные говорят в пользу того, что инулин-содержащий пребиотик способствовал улучшению функции эндотелия у апоЕ мышей, увеличению продукции бутирата и имел атеропротективный эффект [63].

С точки зрения терапевтических возможностей вызывают интерес метабиотики, которые представляют структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, их метаболитов или сигнальных молекул с заданной химической структурой, способные оптимизировать специфические для организма хозяина физиологические функции. Их положительные отличия заключаются в большей биологической активности в сравнении с пробиотиками и наличии точной химической структуры. Они не подвержены воздействию агрессивной среды желудочно-кишечного тракта, не вступают в антагонизм с собственной микробиотой, действуют сразу после приема и имеют высокую биодоступность. К преимуществам также относят отсутствие риска передачи генов антибиотикорезистентности, разнообразный терапевтический эффект (ферментная активность, антибиотикоподобное, иммуномодулирующее действие). Другой перспективной возможностью представляются бактериоцины – антимикробные пептиды, продуцируемые бактериями, которые поддерживают конкурентоспособность вида в условиях многообразия других представителей кишечной микробиоты. Они обладают более узким спектром действия, чем антимикробные препараты, могут быть использованы для подавления конкретного вида бактерий

и активны в отношении бактерий независимо от их спектра антибиотикорезистентности [64].

Большое внимание привлекает в свете влияния на состав микробиоты ее фекальная трансплантация. Известно, что к настоящему времени данная процедура уже признана эффективной терапией тяжелых форм кишечной клостридиальной инфекции [65]. В этом направлении наука не стоит на месте и, учитывая существующую проблему эстетического неприятия процедуры фекальной трансплантации микробиоты некоторыми пациентами и, кроме того, шанс передачи патогенных микроорганизмов, коллектив исследователей из Канады создал инновационный подход. Врачи изобрели новый вариант искусственной фекальной микробиоты, назвав эту стратегию «Re-POOPulate» [66]. Для эксперимента были использованы фекалии здоровой женщины-донора средних лет, которая не принимала лекарственные препараты, в том числе, антимикробные средства. Из материала выделили более 30 видов микроорганизмов, которые затем были изолированы в чистые культуры и воссоединены друг с другом в соотношениях, соответствующих таковым в изначальном биоматериале донора. В результате применения подхода «Re-POOPulate» в качестве трансплантата канадские врачи вылечили двух пациентов с жизнеугрожающей инфекцией *C. difficile*, у которых три и более курса медикаментозного лечения метронидазолом и ванкомицином не дали положительного результата [67].

Среди всех перспектив дальнейшего влияния на микробиоту кишечника наиболее интересными представляются развитие персонализированного питания с использованием многоштаммных пробиотиков, таргетная доставка КЦЖК в просвет кишечника (таргетная доставка пропионата снижала поступление энергии и

улучшала метаболизм глюкозы). Кроме того, интересны идеи создания генетически модифицированных бактерий с рекомбинантным генетическим материалом, которые могут экспрессировать факторы протекции. В целом можно отметить, что на данном этапе развития науки характерна тенденция к переходу от концепции «пробиотик от всего» к концепции «пробиотик для решения конкретной проблемы» [68].

Заключение

Нельзя не отметить, что с каждым годом ССЗ приобретают все более оформленные черты системного состояния. Это подкрепляется открытием связей между структурными и функциональными отделами организма. Кишечная микробиота представляет один из таких ранее мало изученных отделов, способность которого влиять на развитие хронических неинфекционных заболеваний за счет микробного состава и образования широкого спектра биологически активных метаболитов привлекает живой интерес врачей и исследователей. Впечатляющие результаты первых десятилетий изучения данной темы позволяют ожидать подтверждения многих актуальных экспериментальных данных по модификации влияния микробиоты на сердечно-сосудистый риск. Врачам же остается не упустить время таргетного воздействия на микробиоту с целью коррекции опосредованных ею кардио-метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

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

- Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30. DOI:10.1038/nature11550.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI:10.1038/nature11234.
- Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124:4204-11. DOI:10.1172/JCI72331.
- Cent M.C., Matzaraki V., Tigchelaar E.F., et al. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1842(10):1981-92. DOI:10.1016/j.bbadis.2014.05.023.
- Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;569(7758):641-8. DOI:10.1038/s41586-019-1238-8.
- Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65. DOI:10.1038/nature08821.
- Schloissnig S., Arumugam M., Sunagawa S., et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature*. 2013;493:45-50. DOI:10.1038/nature11711.
- Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474:327-36. DOI:10.1038/nature10213.
- Brennan C.A., Garrett W.S. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annu Rev Microbiol*. 2016;70:395-411. DOI:10.1146/annurev-micro-102215-095513.
- Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75-84. DOI:10.1038/nature18848.
- Wang K., Wu L.Y., Dou C.Z., et al. Research Advance in Intestinal Mucosal Barrier and Pathogenesis of Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9686238. DOI:10.1155/2016/9686238.
- Hegy P., Maléth J., Walters J.R., et al. Guts and Gall: Bile Acids in Regulation of Intestinal Epithelial Function in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1983-2023. DOI: 10.1152/physrev.00054.2017.
- Pearson J.P., Brownlee I.A. The interaction of large bowel microflora with the colonic mucus barrier. *International Journal of Inflammation*. 2010;2010:9. DOI:10.4061/2010/321426.321426.
- Arsenescu R., Bruno M.E.C., Rogier E.W., et al. Signature biomarkers in Crohn's disease: toward a molecular classification. *Mucosal Immunology*. 2008;1(5):399-411. DOI: 10.1038/mi.2008.32.
- Brown J.M., Hazen S.L. The gut microbial endocrine organ: Bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-59. DOI:10.1146/annurev-med-060513-093205.
- Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- Tremaroli V., Karlsson F., Werling M., et al. Roux-en-y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*. 2015; 22:228-38. DOI:10.1016/j.cmet.2015.07.009.
- Tun H.M., Leung F.C., Cheng K.M. Role of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease that Links to Host Genotype and Diet. *Intech Open*. 2016:67-84. DOI:10.5772/64636.
- Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.07.016.
- DeStefano F., Anda R.F., Kahn H.S., et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 1993;306:688-91. DOI:10.1136/bmj.306.6879.688.
- Ordovas J.M., Mooser V. Metagenomics: The role of the microbiome in cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:157-61. DOI:10.1097/HCO.0000000000000445.

22. Desvarieux M., Demmer R.T., Jacobs D.R., et al. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000254. DOI:10.1161/JAHA.113.000254.
23. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
24. Ott S.J., El Mokhtari N.E., Musfeldt M., et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation.* 2006;113:929-37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979.
25. Sarkar S., Das B., Banerjee S.K. Insights into the human gut microbiome and cardiovascular diseases. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences.* 2018;4(1):10-4. DOI:10.4103/jpcs.jpccs_18_18.
26. Peluso I., Morabito G., Urban, L., et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012;12(4):351-60. DOI:10.2174/187153012803832602.
27. Packer C.S. Estrogen protection, oxidized LDL, endothelial dysfunction and vasorelaxation in cardiovascular disease: New insights into a complex issue. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):6-7. DOI:10.1016/j.cardiores.2006.11.013.
28. Li J., Zhao F., Wang Y., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017;5(1):14. DOI:10.1186/s40168-016-0222-x.
29. Brown J.M., Hazen S.L. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:171-81. DOI:10.1038/nrmicro.2017.149.
30. Chambers E.S., Preston T., Frost G., et al. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(4):198-206. DOI:10.1007/s13668-018-0248-8.
31. Louis P., Young P., Holtrop G., Flint H.J. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol.* 2010;12(2):304-14. DOI:10.1111/j.1462-2920.2009.02066.x.
32. Kespoli M., Vachharajani N., Luu M., et al. The Microbial Metabolite Butyrate Induces Expression of Th1-Associated Factors in CD4+ T Cells. *Front Immunol.* 2017;8:1036. DOI:10.3389/fimmu.2017.01036.
33. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes.* 2014;5:202-7. DOI:10.4161/gmic.27492.
34. Aguilar E.C., Santos L.C., Leonel A.J., et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase downregulation in endothelial cells. *J Nutr Biochem.* 2016;34:99-105. DOI:10.1016/j.jnutbio.2016.05.002.
35. Aguilar E.C., Leonel A.J., Teixeira L.G., et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NfκB activation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:606-13. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.002.
36. Suzuki T., Heaney L.M., Jones D.J., et al. Trimethylamine N-oxide and risk stratification after acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2017;63(1):420-8. DOI: 10.1373/clinchem.2016.264853.
37. Haghikia A., Li X.S., Liman T.G., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine n-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(9):2225-35. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311023.
38. Trosheid M., Ueland T., Hov J.R., et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med.* 2015;277(6):717-26. DOI:10.1111/joim.12328.
39. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-84. DOI:10.1056/NEJMoa1109400.
40. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576-85. DOI:10.1038/nm.3145.
41. Ma G., Pan B., Chen Y., et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep.* 2017;37(2):BSR20160244. DOI:10.1042/BSR20160244.
42. Fu Q., Zhao M., Wang D., et al. Coronary Plaque Characterization Assessed by Optical Coherence Tomography and Plasma Trimethylamine-N-oxide Levels in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2016;118(9):1311-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.07.071.
43. Seldin M.M., Meng Y., Qi H., et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signalling of mitogenactivated protein kinase and nuclear factor-κB. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002767. DOI:10.1161/JAHA.115.002767.
44. Zhu W., Gregory J.C., Org E., et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell.* 2016;165(1):111-24. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.011.
45. Tang W.H., Wang Z., Fan Y., et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908-14. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
46. Chen K., Zheng X., Feng M., et al. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol.* 2017;8:139. DOI:10.3389/fphys.2017.00139.
47. Li Z., Wu Z., Yan J., et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Lab Invest.* 2019;99(3):346-57. DOI:10.1038/s41374-018-0091-y.
48. Ufnal M., Jazwiec R., Dadlez M., et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1700-5. DOI:10.1016/j.cjca.2014.09.010.
49. Bidulescu A., Chambless L.E., Siega-Riz A.M., et al. Usual choline and betaine dietary intake and incident coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:20. DOI:10.1186/1471-2261-7-20
50. Morris M.C., Manson J.E., Rosner B., et al. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1995;142(2):166-75. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a117615.
51. He K., Song Y., Daviglus M.L., et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004;109(22):2705-11. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132503.19410.6B.
52. Wahlstrom A., Sayin S.I., Marschall H.U., et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41-50. DOI:10.1016/j.cmet.2016.05.005.
53. Li T., Chiang J.Y. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):159-65. DOI:10.1097/MOG.0000000000000156.
54. Szeto F.L., Reardon C.A., Yoon D., et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol Endocrinol.* 2012;26(7):1091-101. DOI:10.1210/me.2011-1329.
55. Nielsen O.H., Hansen T.I., Gubatan J.M., et al. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(4):394-400. DOI:10.1136/flgastro-2018-101055.
56. Daliri E.B., Lee B.H., Oh D.H. Current perspectives on antihypertensive probiotics. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2017;9(2):91-101. DOI:10.1007/s12602-016-9241-y.
57. He M., Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54. DOI:10.1186/s13578-017-0183-1.
58. Yoo J.Y., Kim S.S. Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients.* 2016;8(3):173. DOI:10.3390/nu8030173.
59. Fuentes M.C., Lajo T., Carrion J.M., et al. Cholesterol lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr.* 2013;109(10):1866-72. DOI:10.1017/S000711451200373X.
60. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(11):1234-1241. DOI:10.1038/ejcn.2012.126.
61. Gomez-Guzman M., Toral M., Romero M., et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(11):2326-36. DOI:10.1002/mnfr.201500290.
62. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S., et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187964. DOI:10.1371/journal.pone.0187964.
63. Catry E., Bindels L.B., Tailleux A., et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: pre-clinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut* 2018;67(2):217-83. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313316.
64. Prudêncio C.V., Dos Santos M.T., Vanetti M.C. Strategies for the use of bacteriocins in Gram-negative bacteria: relevance in food microbiology. *J Food Sci Technol.* 2015;52(9):5408-17. DOI:10.1007/s13197-014-1666-2.
65. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases.* 2018;66(7):1-48. DOI:10.1093/cid/cix1085.
66. Petrof E.O., Gloor G.B., Vanner S.J., et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome.* 2013; 1(3):1-12. DOI:10.1186/2049-2618-1-3.
67. Turrioni F., Foroni E., Pizzetti P., et al. Exploring the diversity of the bifidobacterial population in the human intestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(6):1534-45. DOI:10.1128/AEM.02216-08.
68. Brunkwall L., Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia.* 2017;60(6):943-51. DOI:10.1007/s00125-017-4278-3.

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
Anastasia N. Kaburova – Junior Researcher, 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
Кабурова Анастасия Николаевна – м.н.с., НМИЦ ТПМ

Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных

Кирилл Викторович Лобастов*, Илья Вениаминович Счастливцев

Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Статья представляет собой обзор, посвященный вопросам эпидемиологии, патогенеза и лечения венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных. В соответствии с современными рекомендациями антикоагулянтная терапия онко-ассоциированного венозного тромбоза должна продолжаться не менее 6 мес. Использование антагонистов витамина К (АВК) ассоциируется с повышенным риском рецидива ВТЭО и кровотечения, поэтому «золотым стандартом» до последнего времени являлись низкомолекулярные гепарины (НМГ), в частности, далтепарин. В сравнении с АВК длительное использование НМГ позволяет уменьшить риск рецидива ВТЭО без влияния на опасность геморрагических осложнений и летального исхода. Главным недостатком НМГ считается низкая комплаентность, приводящая к преждевременному завершению лечения или переходу на альтернативные препараты. Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) изменило ситуацию. В сравнении с АВК они обладают более высокой эффективностью при сопоставимом (или улучшенном для отдельных препаратов) профиле безопасности при лечении онко-ассоциированных ВТЭО. Недавно были опубликованы результаты исследований, сравнивающих результаты применения ПОАК и далтепарина у онкологических пациентов: SELECT-D (ривароксабан), HOKUSAI-VTE Cancer (эдоксабан), ADAM VTE (апиксабан), CARAVAGGIO (апиксабан). Ривароксабан продемонстрировал большую эффективность при сопоставимом риске больших кровотечений и увеличенной частоте не больших, но клинически значимых (НБКЗ) кровотечений. Эдоксабан оказался не менее эффективным, но увеличивал частоту развития больших (но не НБКЗ) кровотечений. Апиксабан продемонстрировал не меньшую эффективность и сопоставимую безопасность в исследовании CARAVAGGIO, но не смог доказать большую безопасность в исследовании ADAM VTE. Было отмечено, что в структуре геморрагических осложнений при использовании ПОАК доминировали желудочно-кишечные и урогенитальные кровотечения. Результаты опубликованных исследований нашли отражение в современных рекомендациях специализированных сообществ. ПОАК (в частности, ривароксабан и эдоксабан) рекомендуются к применению для лечения ВТЭО у онкологических пациентов.

Ключевые слова: венозный тромбоз, легочная эмболия, венозное тромбозомболическое осложнение, злокачественное новообразование, прямые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Лобастов К.В., Счастливцев И.В. Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):286-295. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-10

The Current Status of Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Related Venous Thromboembolism Treatment

Kirill V. Lobastov*, Ilya V. Schastliltsev
Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

This article is a review of epidemiology, pathogenesis and treatment of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. In accordance with actual guidelines, the duration of anticoagulant therapy of cancer-related venous thrombosis should be at least 6 months. The use of vitamin K antagonists (VKA) is associated with an increased risk of VTE recurrence and bleeding, so low molecular weight heparin (LMWH), in particular dalteparin, has been the "gold standard" until recently. Compared to VKA, prolonged use of LMWH can reduce the incidence of VTE recurrence without affecting the risk of bleeding or death. The main disadvantage of LMWH is low compliance, leading to premature discontinuation of treatment or switching to alternative anticoagulants. Direct oral anticoagulants (DOACs) have changed the situation. Compared to VKA, they demonstrated higher efficacy with a similar (or improved for individual DOACs) safety in patients with cancer-related VTE. Recently, the results of studies comparing the use of DOACs with dalteparin in cancer patients have been published: SELECT-D (rivaroxaban), HOKUSAI-VTE Cancer (edoxaban), ADAM VTE (apixaban), CARAVAGGIO (apixaban). Rivaroxaban showed higher efficacy than dalteparin with a similar risk of major bleeding, but an increased risk of clinically relevant non-major (CRNM) bleeding. Edoxaban had the same efficacy as dalteparin but increased risk of major but not CRNM bleeding. Apixaban showed similar efficacy and safety as dalteparin in the CARAVAGGIO study, but did not provide higher safety in the ADAM VTE study. It was noted that gastrointestinal and urogenital bleeding dominated in the structure of hemorrhagic complications of DOACs. The results of published trials are reflected in the current guidelines of the specialized societies. DOACs (particularly, rivaroxaban and edoxaban) are recommended for the VTE treatment in cancer patients.

Keywords: venous thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, malignancy, direct oral anticoagulants.

For citation: Lobastov K.V., Schastliltsev I.V. The Current Status of Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Related Venous Thromboembolism Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):286-295. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-10

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

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 14.04.2020

Введение

Активный онкологический процесс и венозные тромбозы (ВТЭО) тесно связаны друг с другом. Злокачественное новообразование является фактором риска умеренной силы, увеличивая индивидуальную вероятность возникновения венозного тромбоза в 3-7 раз [1, 2]. При этом частота регистрации ВТЭО у пациентов с верифицированным раком достигает 10-20% [3-7]. Совершившийся тромботический эпизод определяет неблагоприятный прогноз заболевания: в течение последующих 6 мес частота повторной госпитализации и летального исхода при онко-ассоциированном ВТЭО оказывается выше, чем при изолированном злокачественном новообразовании или тромбозе [8]. Интересно, что значение имеет не только эпизод ВТЭО, манифестировавший совместно с онкологическим процессом, но и тромботическое событие давностью до 1 года [9]. Возникновение венозных тромбозов (ВТЭО) нередко свидетельствует о наличии прогрессивной формы рака с отдаленными метастазами [9].

Венозный тромбоз и легочная эмболия могут возникать как у пациента с уже верифицированным раком, так и предшествовать диагностике злокачественного новообразования. Обычно это происходит в интервале около одного года [3, 10]. Существуют отдельные сведения, что риск развития ВТЭО может сохраняться повышенным на протяжении 10-15 лет после диагностики рака [3], и, наоборот, вероятность выявления отдельных злокачественных новообразований (рак толстой кишки, поджелудочной железы, миелома) остается увеличенной через 6 лет и более после первичного эпизода ВТЭО [10]. Эти факты могут свидетельствовать о наличии общих генетических механизмов, предрасполагающих к развитию названных заболеваний.

Механизмы реализации тромботического потенциала при онкологическом процессе

К непосредственным механизмам реализации тромботического потенциала при активном онкологическом процессе относят: экспрессию тканевого фактора и протеаз непосредственно на мембране раковой клетки, что способствует контактной активации факторов свертывания и запуску коагуляционного каскада; рекрутирование и активацию нейтрофилов с формированием экстрацеллюлярных сетей (NETs), содержащих ядерную ДНК и способных активировать тромбоциты; формирование микрочастиц, несущих на своей мембране тканевый фактор (ТФ-микрочастицы) [11]. Последний механизм заслуживает отдельного внимания, т.к. в последние годы продемонстрирована его важность для развития онко-ассоциированных ВТЭО [12]. Микрочастицы представляют собой фосфолипидные пузырьки диаметром 50-1000 нм, секретлируемые клет-

ками за счет выпячивания цитоплазматической мембраны с последующим отделением по типу почкования. Таким образом, сформированный пузырек снаружи покрыт мембраной родительской клетки с характерными для нее набором маркеров, а внутри содержит родительскую цитоплазму с возможным присутствием фрагментов РНК и биологически активных веществ. Проконгулянтные микрочастицы, источником которых являются тромбоциты, лейкоциты, эндотелиоциты, а также опухолевые клетки несут на своей поверхности тканевый фактор часто в комплексе с VIIa фактором, фосфатидилсерин и молекулы клеточной адгезии (рецепторы к Р- и Е-селектину). ТФ-микрочастицы ракового происхождения дополнительно имеют специфические маркеры родительских клеток, с помощью которых могут быть идентифицированы в лабораторных тестах. Клиническое значение обсуждаемых биомаркеров было оценено в рамках мета-анализа [12]. Пять ретроспективных исследований продемонстрировали статистически значимое повышение количества ТФ-микрочастиц у пациентов с онко-ассоциированным тромбозом в сравнении с онкологическими больными без ВТЭО. Более того, 5 проспективных исследований показали, что повышение уровня ТФ-микрочастиц предсказывает возникновение онко-ассоциированного тромбоза на протяжении 2-летнего периода наблюдения, но другие два проспективных исследования не подтвердили эти данные. Наиболее вероятной причиной является разное прогностическое значение биомаркера в зависимости от происхождения опухоли. Так, повышенный уровень ТФ-микрочастиц наиболее характерен для рака желудка и опухолей гепато-панкреато-билиарной зоны, но практически не встречается при опухолях мозга без оперативного лечения (при неповрежденном гемато-энцефалическом барьере) и не экспрессируется клетками миеломы [12, 13]. При раке поджелудочной железы количество ТФ-микрочастиц коррелирует не только с риском ВТЭО, но и вероятностью летального исхода [14].

Таким образом, комплекс молекулярных и клеточных механизмов определяет развитие «онкогенной тромбофилии», присутствие которой можно подтвердить с помощью глобальных тестов для оценки системы гемостаза [15]. В частности, тест тромбодинамики позволил выявить гиперкоагуляцию у 65% больных с колоректальным раком, которая статистически значимо коррелировала с риском развития послеоперационных ВТЭО [16].

Лечение онко-ассоциированных венозных тромбозов (ВТЭО)

Онкологическое заболевание является фактором риска ВТЭО умеренной силы, который реализует свой тромботический потенциал под воздействием прочих

Table 1. Risk factors for cancer-related venous thromboembolism (adapted from [6])

Таблица 1. Факторы риска развития онко-ассоциированного ВТЭО (адаптировано из [6]).

Группа	Факторы риска	Повышают риск
Опухоль-ассоциированные	Локализация	Мозг, поджелудочная железа, желудок, яичник, легкое, миелома, лимфома, почка
	Длительность	Менее 3 мес от момента диагностики
	Злокачественность	Высокая
	Стадия	Прогрессивная
	Биомаркеры	Тканевой фактор, ТФ-микрочастицы, растворимый Р-селектин, Д-димер, С-реактивный белок
Пациент-ассоциированные	Рак-неспецифические	Возраст > 40 лет, женский пол, ко-морбидность, инфекция, ожирение, анемия, дегидратация, личный или семейный анамнез ВТЭО, гиперкоагуляция, тромбофилия, сопутствующее острое заболевание, заболевание легких, заболевание почек, длительный постельный режим, курение
	Рак-специфические	Тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация, резистентность к активированному протеину С
Лечение-ассоциированные	Хирургические	Большая операция на брюшной полости и органах малого таза, лапароскопия длительностью > 30 мин
	Фармакологические	Агрессивная химиотерапия, факторы роста, компоненты крови, ингибиторы ангиогенеза
	Катетер-обусловленные	Центральный венозный катетер, бедренный катетер, периферический катетер

ВТЭО – венозное тромбэмболическое осложнение

триггеров [6]. Последние можно разделить на три группы: связанные с характеристиками первичной опухоли, с наличием прочих индивидуальных факторов риска и с проводимым инвазивным и неинвазивным лечением (табл. 1), которые находят отражение в индивидуальных моделях для оценки риска развития ВТЭО. При выполнении хирургического вмешательства наиболее валидной является шкала Caprini (2005 г.) [17]; для пациентов, получающих химиотерапию в амбулаторных условиях, было предложено несколько моделей: оригинальная шкала Khorana (2008 г.) [18], модифицированная шкала Khorana (2010 г.) [19] и номограмма (2018 г.) [20]; а при госпитализации в терапевтический стационар рекомендуется пользоваться шкалой Padua (2010 г.) [21]. Все названные инструменты интегрированы в современные рекомендации по первичной профилактике ВТЭО у онкологических больных.

Лечение онко-ассоциированных ВТЭО представляет собой непростую задачу, т.к. подобные больные отличаются повышенной склонностью к развитию как фатальной тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА), так и смертельного кровотечения [22]. Известно, что в отсутствие злокачественного новообразования период антикоагулянтной терапии рекомендуется разделять на три фазы: инициальную (до 7 дней), длительную (до 3 мес) и продленную (свыше 3 мес). При этом минимальный срок лечения – 3 мес, а показания к продленной терапии основываются на характеристиках первичного тромботического события [23,24]. Для онко-ассоциированного тромбоза эти сроки изменяются: инициальная терапия длится 5-10 дней, длительная терапия продолжается до 6 мес, а продленная терапия – свыше 6 мес. При этом минимальным

сроком лечения становится 6 мес, а показанием к продленному использованию антикоагулянтов является сохранение активности онкологического процесса (наличие отдаленных метастазов и/или продолжающаяся специфическая терапия) [25]. Помимо фаз и общей продолжительности лечения меняются также перечень рекомендованных препаратов и режим их дозирования.

Известно, что длительное применение антагонистов витамина К (АВК) не является оптимальной стратегией лечения онко-ассоциированного тромбоза. В сравнении с пациентами без злокачественного новообразования у больных с раком риск развития рецидива ВТЭО увеличен в 3,2 раза, а опасность большого кровотечения – в 2,2 раза на фоне использования АВК в течение 12 мес [26]. В связи с этим низкомолекулярные гепарины (НМГ) на протяжении длительного времени считались «золотым стандартом» лечения онко-ассоциированных ВТЭО. Основа этому подходу была заложена в 2003 г. публикацией исследования CLOT, в котором применение далтепарина в дозе 200 МЕ/кг массы тела на протяжении первого месяца и 150 МЕ/кг массы тела в течение последующих 5 мес в сравнении с традиционным применением АВК позволило уменьшить риск рецидива ВТЭО на 52% без влияния на показатели кровотечения и смертности [27]. Последующие мета-анализы подтвердили названную тенденцию: применение НМГ в сравнении с АВК позволяет снизить риск возникновения повторного тромботического события на 42-44% и не влияет на вероятность кровотечения и летального исхода [28,29]. Между тем, основным недостатком НМГ является парентеральная форма введения, определяющая недостаточно высокую комплаентность, значительно уступающую оральным

антикоагулянтам. По результатам анализа страховых заявок было выявлено, что средняя длительность использования НМГ при онко-ассоциированных ВТЭО составляет 3,3 мес. (7,9 мес. при использовании оральных антикоагулянтов), а рекомендованный курс в 6 мес завершает только 37% пациентов (61% при использовании оральных антикоагулянтов) [30].

Прямые оральные антикоагулянты в лечении ВТЭО у онкологических больных

Появление на рынке прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) определило новые возможности для лечения ВТЭО у онкологических больных. Предварительно эффективность и безопасность ПОАК при онко-ассоциированных тромбозах была оценена в рамках регистрационных исследований 3-й фазы, куда включались участники с активным раком или раком, выявленным в период динамического наблюдения: ривароксабан – EINSTEIN DVT и PE (655 пациентов) [31], апиксабан – AMLIFY (169 пациентов) [32], эдоксабан – HOKUSAI-VTE (208 пациентов) [33] и дабигатран – RE-COVER I и II (355 пациентов) [34]. Проведенные мета-анализы продемонстрировали преимущества ПОАК перед АВК в виде снижения риска рецидива ВТЭО на 35% без влияния на показатели кровотечения и смертности [29]. Более того, ингибиторы Ха-фактора имели дополнительные преимущества по эффективности и безопасности: применение ривароксабана и апиксабана ассоциировалось со снижением риска больших кровотечений на 55%. Следует отметить, что в исследованиях EINSTEIN DVT и PE, которые среди всех испытаний ПОАК включили наибольшее число больных с онко-ассоциированными ВТЭО, сопоставимое с исследованием CLOT (655 против 676 участников), было продемонстрировано статистически значимое снижение риска развития большого кровотечения на 55% и риска возникновения комбинированной точки рецидива ВТЭО и большого кровотечения (чистая клиническая выгода) на 44% [31]. Полученные результаты легли в основу широкого применения ривароксабана у онкологических больных. Так, в 2019 г. был опубликован систематический обзор 13 исследований с участием 5480 пациентов, среди которых около 90% получали ривароксабан по поводу онко-ассоциированного тромбоза [35].

Следующим этапом изучения эффективности и безопасности ПОАК у онкологических больных стало проведение специализированных рандомизированных клинических исследований: ривароксабан – SELECT-D [36,37]; апиксабан – ADAM VTE [38] и CARAVAGGIO [39]; эдоксабан – HOKUSAI-VTE Cancer [40], общая характеристика которых приведена в табл. 2-4. Все исследования имели рандомизированный характер и открытый дизайн, признавая неэтичным длительное

использование плацебо для парентерального введения у онкологических больных, и оценивали эффективность и безопасность применения полных лечебных доз ПОАК в сравнении с «золотым стандартом» – далтепарином, назначаемым по традиционной схеме: полная лечебная доза на протяжении первого месяца с последующим переходом на промежуточную дозу.

Исследование SELECT-D носило пилотный характер и было нацелено на включение 500 пациентов с онко-ассоциированными ВТЭО для оценки эффективности и безопасности стандартного 6-месячного курса ривароксабана с последующей вторичной рандомизацией не менее 300 участников для изучения результатов продленной терапии. Первично пациенты с активным раком и симптоматическим проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, симптоматической или инцидентной (выявленной при случайном инструментальном обследовании вне рамок диагностики ВТЭО) легочной эмболией были случайным образом разделены на две группы: экспериментальную, получавшую ривароксабан, и контрольную, получавшую далтепарин. Через полгода всем участникам с исходной ТЭЛА и лицам с ТГВ, у которых при контрольном ультразвуковом исследовании обнаруживались признаки резидуальной венозной обструкции (остаточный тромб занимает более 40% поперечного сечения сосуда) предлагалось пройти вторичную рандомизацию и попасть в группу продленной терапии лечебной дозой ривароксабана на протяжении дополнительных 6 мес или в группу плацебо. Те участники, которые не имели ни легочной эмболии, ни резидуального тромбоза, продолжали наблюдаться без специфического лечения. Рациональность такого подхода была продиктована результатами выполненного ранее исследования Cancer-DACUS, доказавшего, что пациенты с онко-ассоциированным тромбозом и сохраняющейся на фоне 6-месячного курса НМГ резидуальной венозной обструкцией характеризуются 6-кратным (95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,7-21,2) увеличением риска рецидива ВТЭО на протяжении последующего года наблюдения, и продленное использование НМГ не способно снизить эту угрозу [41].

В первую часть исследования SELECT-D было включено 406 больных, равномерно распределенные в группы по 203 участника [36]. Полученные через 6 мес результаты выявили преимущество длительного применения полной лечебной дозы ривароксабана над стандартным режимом использования далтепарина: риск развития рецидива ВТЭО был снижен на 57% (отношение рисков [ОР] 0,43; 95%ДИ 0,19-0,99) при отсутствии статистически значимых различий по частоте больших кровотечений (ОР 1,83; 95%ДИ 0,68-4,96). В то же время применение ривароксабана ассоциировалось с увеличением риска возникновения не-

Direct Oral Anticoagulants for Cancer-Associated Thromboembolism
Прямые оральные антикоагулянты при лечении онко-ассоциированных ВТЭО

Table 2. General characteristics of specialized studies on direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism
Таблица 2. Общая характеристика специализированных исследований по изучению ПОАК при онко-ассоциированных ВТЭО

	SELECT-D [36]	HOKUSAI-VTE Cancer [40]	ADAM VTE [38]	CARAVAGGIO [39]
Дизайн	Многоцентровое, открытое, РКИ	Многоцентровое, открытое, РКИ	Многоцентровое, открытое, РКИ	Многоцентровое, открытое, РКИ со слепой оценкой конечных точек
Нулевая гипотеза	Пилотное	Не меньшая эффективность	Большая эффективность	Не меньшая эффективность
Критерии включения	Активный ^a рак и симптоматический проксимальный ТГВ, симптоматическая или инцидентная ТЭЛА	Активный ^a или анамнестический ^c рак и симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ, симптоматическая или инцидентная ТЭЛА (сегментарные и более проксимальные ветви)	Активный ^b рак и любое ВТЭО, подтвержденное визуализацией (ТГВ верхних и нижних конечностей, тромбоз спланхических вен, тромбоз церебральных вен, ТЭЛА)	Активный ^a или анамнестический ^c рак и симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ, симптоматическая или инцидентная ТЭЛА (сегментарные и более проксимальные ветви)
Исключенные опухоли	Плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи	Плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи	Рак кожи, кроме меланомы	Плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи, первичная или метастатическая опухоль мозга, острый лейкоз
Лечение в экспериментальной группе	Ривароксабан 15 мг 2 р/сут в течение 3 недель, далее по 20 мг 1 р/сут	Лечебная доза НМГ в течение 5 дней, далее эдоксабан 60 (30) ^d мг 1 р/сут	Апиксабан 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней и далее 5 мг 2 р/сут	Апиксабан 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней и далее 5 мг 2 р/сут
Лечение в контрольной группе	Далтепарин 200 МЕ/кг в течение 30 дней, далее 150 МЕ/кг (суточная доза не более 18000 МЕ; допустимо снижение дозы или временное прекращение введения при падении количества тромбоцитов)			
Длительность наблюдения	6 мес	6-12 мес	6 мес	6 мес
Первичная конечная точка	Рецидив ВТЭО	Комбинация рецидива ВТЭО и большого кровотечения	Большое кровотечение	Рецидив ВТЭО
Конечные точки эффективности	Симптоматический ТГВ, симптоматическая, инцидентная, фатальная ТЭЛА, венозный тромбоз другой локализации (в т.ч. спланхический)	Симптоматический или инцидентный ТГВ, симптоматическая, инцидентная, фатальная ТЭЛА, любая смерть при невозможности исключить ВТЭО	Любой инструментально подтвержденный ТГВ, ТЭЛА, фатальная ТЭЛА, любое артериальное тромботическое событие	Симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ нижних конечностей, симптоматическая, инцидентная, фатальная ТЭЛА, симптоматический ТГВ верхних конечностей
Конечные точки безопасности	Большое кровотечение, НБКЗ кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, НБКЗ кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, НБКЗ кровотечение, малое кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, Большое ЖКК, НБКЗ кровотечение
Критерии большого кровотечения	В соответствии с определением ISTH [46]: падение гемоглобина на >20 г/л, и/или потребность в переливании двух и более доз эритроцит-содержащих средств, и/или кровотечение в критическую анатомическую область (внутричерепное, спинальное, внутриглазное, забрюшинное, перикардальное) или фатальное кровотечение			
Критерии НБКЗ кровотечения	Острое явное кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но ассоциируется с медицинским вмешательством, незапланированным контактом с врачом, прерыванием или прекращением приема препарата или любым другим дискомфортом или нарушением повседневной активности	Явное (клинически выраженное или обнаруженное при обследовании) кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но требует медицинского внимания, или ассоциируется с любым дискомфортом, например болью, или нарушает повседневную активность	Явное кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но ассоциируется с медицинским вмешательством, незапланированным контактом с врачом или временным прекращением приема препарата	Острое явное кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но имеет следующие признаки: нарушение гемодинамики; гематома спонтанная >25 см ³ или травматическая >100 см ³ ; гематома внутримышечная, подтвержденная при УЗИ; носовое или десенное кровотечение, требующее тампонады или другого вмешательства; кровотечение после венепункции >5 мин; макрогематурия спонтанная или после инвазивных процедур длительностью >24 ч; кровохарканье, рвота кровью или ректальное кровотечение, требующее эндоскопии или другого вмешательства; любое другое кровотечение, имеющее клиническое значение для пациента в виде потребности в медицинском вмешательстве, необходимости внепланового обращения к врачу (визит и телефонный звонок), временного прекращения приема препарата, ассоциации с болью или нарушением повседневной активности
^a Активный рак – первичный диагноз рака в предшествующие 6 мес, любое лечение рака в предшествующие 6 мес, рецидивный или метастатический рак, или рак вне полной ремиссии (для гематологических опухолей); ^b активный рак – любой рак с метастазами и/или, подтвержденный визуализацией, подлежащий хирургическому лечению, химиотерапии, лучевой терапии давностью не более 6 мес; ^c анамнестический рак – диагностирован в течение двух предшествующих лет; ^d уменьшение дозы до 30 мг 1 р/сут при скорости клубочковой фильтрации от 30 до 50 мл/мин, или массе тела менее 60 кг, или одновременном приеме препаратов, угнетающих гликопротеин-Р ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ВТЭО – венозное тромбозомболическое осложнение; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии; НБКЗ – не большое, но клинически значимое (кровотечение); ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ISTH – Международное общество тромбоза и гемостаза; УЗИ – ультразвуковое исследование				

Table 3. Characteristics of malignancies included into specialized studies on direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism

Таблица 3. Характеристика включенных злокачественных новообразований в специализированные исследования по изучению ПОАК при онко-ассоциированных ВТЭО

	SELECT-D [36]		HOKUSAI-VTE Cancer [40]		ADAM VTE [38]		CARAVAGGIO [39]	
	Ривароксабан	Далтепарин	Эдоксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин
Число пациентов, n	203	203	522	524	150	150	576	579
Колоректальный рак, n (%)	55 (27%)	47 (23%)	83 (15,9%)	79 (15,1%)	18 (12%)	29 (19%)	121 (21,0%)	113 (19,5%)
Рак легких, n (%)	22 (11%)	25 (12%)	77 (14,8%)	75 (14,3%)	32 (21%)	19 (13%)	105 (18,2%)	95 (16,4%)
Рак молочной железы, n (%)	20 (10%)	20 (10%)	64 (12,3%)	60 (11,5%)	16 (11%)	12 (8%)	79 (13,7%)	76 (13,1%)
Урогенитальный рак, n (%)	25 (13%)	17 (9%)	65 (12,5%)	71 (13,5%)	13 (9%)	14 (9%)	66 (11,5%)	73 (12,6%)
Рак женских половых органов, n (%)	18 (9%)	25 (12%)	47 (9,0%)	63 (12,0%)	14 (9%)	15 (10%)	60 (10,4%)	59 (10,2%)
Паенкреатический и гепато-билиарный рак, n (%)	21 (10%)	13 (6%)	49 (9,4%)	40 (7,6%)	23 (15%)	24 (16%)	44 (7,6%)	43 (7,4%)
Рак верхних отделов ЖКТ, n (%)	15 (7%)	26 (13%)	33 (6,3%)	21 (4,0%)	7 (5%)	4 (3%)	23 (4,0%)	31 (5,4%)
Опухоль мозга, n (%)	1 (1%)	2 (1%)	н/д	н/д	3 (2%)	5 (3%)	н/в	н/в
Рак другой локализации, n (%)	12 (5%)	11 (5%)	48 (9,2%)	60 (11,5%)	11 (7%)	13 (9%)	45 (7,9%)	37 (6,4%)
Гематологическая опухоль, n (%)	14 (7%)	17 (9%)	56 (10,7%)	55 (10,5%)	13 (9%)	15 (10%)	33 (5,7%)	52 (9,0%)
Активный рак, n (%)	203 (100%)	203 (100%)	513 (98,3%)	511 (97,5%)	150 (100%)	150 (100%)	559 (97,0%)	565 (97,6%)
Метастатический или рецидивный рак, n (%)	118 (58,0%)	118 (58,0%)	274 (52,5%)	280 (53,4%)	96 (65,3%)	97 (66,0%)	389 (67,5%)	396 (68,4%)
Специфическая терапия рака, n (%)	140 (69%)	142 (70%)	374 (71,6%)	383 (73,1%)	108 (73,5%)	110 (74,3%)	350 (60,8%)	367 (63,4%)
Тромбоциты 50-100x10 ⁹ , n (%)	н/д	н/д	32 (6,1%)	23 (4,4%)	10 (6,7%)	13 (8,7%)	21 (3,6%)	22 (3,8%)

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ВТЭО – венозное тромбозмемблическое осложнение; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; н/в – не включались в исследование; н/д – нет данных

больших, но клинически значимых (НБКЗ) кровотечений (ОР 3,76; 95%ДИ 1,63-8,69), преимущественно из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы. Следует отметить, что опухоли ЖКТ занимали 35% в общей структуре онкологических заболеваний у включенных пациентов, а желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) доминировали в структуре больших геморрагических осложнений (72%). Статистически значимых различий по частоте летального исхода не наблюдалось, но в группе ривароксабана ее абсолютная величина была ниже.

В продленную фазу исследования SELECT-D было включено 127 пациентов: 92 участника имели ТГВ с исходом в резидуальную венозную обструкцию или легочную эмболию в качестве индексного события и были вторично рандомизированы в две группы по 46 человек, 35 больных не имели ни того, ни другого, и за ними продолжили наблюдение без специфического лечения. Через 6 мес рецидив ВТЭО был зарегистрирован у 2 (4%) пациентов в группе ривароксабана, у 6 (14%) больных в группе плацебо, но ни у одного из участников в группе без лечения. Несмотря на выявленную отчетливую тенденцию остаточной мощности исследования не хватило для того, чтобы продемонстрировать статистически значимые различия (ОР 0,32;

95%ДИ 0,06-1,58). Геморрагические осложнения наблюдались только в группе ривароксабана: по 2 случая большого и НБКЗ кровотечения без летальных исходов. Таким образом, ривароксабан продемонстрировал статистически значимое преимущество перед далтепаринном в виде снижения риска рецидива ВТЭО без увеличения числа больших кровотечений в период длительной, но не продленной терапии онко-ассоциированных ВТЭО.

Исследование HOKUSAI-VTE было спланировано для того, чтобы показать не меньшую эффективность и безопасность эдоксабана в сравнении с далтепаринном по комбинированной конечной точке (рецидив ВТЭО и большое кровотечение) [40]. В него вовлекались пациенты не только с активным раком, но и раком в анамнезе давностью до 2 лет, имеющие признаки симптоматического или инцидентного проксимального ТГВ и ТЭЛА. Протокол исследования подразумевал использование эдоксабана в полной лечебной дозе или далтепарина по стандартной схеме на протяжении от 6 до 12 мес. Всего в исследование было включено 1050 пациентов с опухолями различной локализации. Частота регистрации комбинированной первичной конечной точки составила 12,8% в группе эдоксабана и 13,5% – в группе далтепарина без статистически

значимых различий между ними (ОР 0,97; 95%ДИ 0,70-1,36; $p=0,006$ для не меньшей эффективности; $p=0,87$ для большей эффективности). Частота рецидива ВТЭО (учитывали не только симптоматические, но и бессимптомные случаи ТГВ и ТЭЛА, а также любой летальный исход при невозможности исключить легочную эмболию) имела тенденцию к снижению на фоне приема эдоксабана, которая не достигла уровня статистической значимости (ОР 0,71; 95%ДИ 0,48-1,06; $p=0,09$ для большей эффективности). Риск возникновения больших кровотечений оказался выше в группе эдоксабана (ОР 1,77; 95%ДИ 1,03-3,04; $p=0,04$ для большей эффективности), но не отличался для НБКЗ кровотечений (ОР 1,38; 95%ДИ 0,98-1,94). В структуре геморрагических осложнений преобладали ЖКК, составившие до 60% всех больших кровотечений, и кровотечения из мочеполовой системы. Было отмечено, что в большинстве случаев геморрагии ассоциировались с опухолевым поражением ЖКТ. Между тем, частота возникновения больших тяжелых кровотечений (категории 3-4 по внутренней классификации) статистически значимо не отличалась между группами как в общей выборке (1,9% на фоне эдоксабана и 2,1% на фоне далтепарина), так и среди пациентов с опухолями пищеварительной системы (3,0% против 2,1%, соответственно) [42]. Статистически значимых различий по риску летального исхода выявлено не было. Таким образом, в рамках длительной и продленной терапии онко-ассоциированных ВТЭО эдоксабан продемонстрировал не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с далтепарином с тенденцией к снижению риска рецидива тромботических событий и статистически значимым увеличением риска больших (но не НБКЗ) геморрагических осложнений, преимущественно, за счет желудочно-кишечных кровотечений.

Перед исследованием ADAM VTE стояла задача доказать преимущество апиксабана перед далтепарином по безопасности, поэтому его основной конечной точкой было большое кровотечение [38]. В исследование включались пациенты не только с подтвержденным ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА, но и с ТГВ верхних конечностей, а также тромбозом спланхических и мозговых вен. Больные были разделены на две группы, получавшие стандартные дозы апиксабана или далтепарина на протяжении 6 мес. Впервые результаты исследования были доложены на съезде Американского общества гематологов в декабре 2018 г. и опубликованы в виде тезисов [43]. В соответствии с этими данными исследованию не хватило мощности для демонстрации статистически значимых различий. Большие кровотечения не зарегистрированы ни у одного из 145 пациентов, получавших апиксабан, и выявлены у 3 из 142 (2,1%) больных, получавших далтепарин. По

суммарной частоте больших и НБКЗ кровотечений различий также не выявлено: 6,2% в группе апиксабана против 6,3% в группе далтепарина (ОР 0,9; 95%ДИ 0,41-1,94). Вторичная конечная точка эффективности в виде рецидива любого венозного тромбоза или легочной эмболии была выявлена у 5 (3,4%) пациентов, получавших апиксабан, и у 20 (14,1%) больных, использовавших далтепарин (ОР 0,21; 95%ДИ 0,09-0,47; $p=0,02$). Таким образом, апиксабан продемонстрировал преимущество перед далтепарином по эффективности в виде снижения риска ВТЭО на 79%. Между тем, цифры из финальной публикации не совпадают с первично представленными данными (табл. 4) [38], отличается как число геморрагических осложнений, так и количество повторных тромботических событий. Несмотря на это, статистически значимые различия по первичной конечной точке в финальной версии результатов отсутствуют: 0% против 1,4% ($p=0,138$). В то же время различия по вторичной точке эффективности усилились, и снижение риска рецидива ВТЭО достигло 90% (ОР 0,099; 95%ДИ 0,013-0,78; $p=0,0281$). Что касается летального исхода, то статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако отмечена тенденция к его увеличению на фоне использования апиксабана (16% против 11%). Аналогичный тренд можно проследить в работе по первичной профилактике ВТЭО у больных, получающих химиотерапию (AVERT): летальный исход на фоне приема профилактической дозы апиксабана составил 12,2% против 9,8% в группе плацебо [44]. Как бы то ни было, но убедительно трактовать результаты исследования ADAM VTE не представляется возможным в связи с их противоречивостью и неоднозначностью.

Исследование CARAVAGGIO лишено недостатков своего предшественника. Его целью было доказать не меньшую эффективность стандартной дозы апиксабана по сравнению с далтепарином в рамках 6-месячного курса лечения онко-ассоциированного тромбоза [39]. В работу включались больные как с активным раком, так и с анамнестическим указанием на заболевание, имеющие симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ или ТЭЛА. Среди прочих работ со схожим дизайном названное исследование было единственным, из которого исключались лица с первичной или метастатической опухолью головного мозга. Всего было рандомизировано 1170 пациентов. По первичной конечной точке эффективности, включавшей симптоматический или инцидентный проксимальный тромбоз или легочную эмболию, а также симптоматический тромбоз глубоких вен верхних конечностей статистически значимых различий выявлено не было (ОР 0,63; 95%ДИ 0,37-1,07; $p<0,001$ для не меньшей эффективности; $p=0,09$ для большей эффективности). Таким образом, в отношении риска развития рецидива ВТЭО

Table 4. The results of specialized studies on direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism
Таблица 4. Результаты специализированных исследований по изучению ПОАК при онко-ассоциированных ВТЭО

	SELECT-D [36]		HOKUSAI-VTE Cancer [40]		ADAM VTE [38]		CARAVAGGIO [39]	
	Ривароксабан	Далтепарин	Эдоксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин
Число пациентов, n	203	203	522	524	145	142	576	579
Реальный срок терапии (медиана)	5,8 мес	5,9 мес	211 дней	184 дня	5,8 мес	5,6 мес	178 дней	175 дней
Рецидив ВТЭО, n (%)	8 (4,0)	18 (11,0)	41 (7,9)	59 (11,3)	1 (0,7)	9 (6,3)	32 (5,6)	46 (7,9)
Большое кровотечение, n (%)	11 (6,0)	6 (4,0)	36 (6,9)	21 (4,0)	0	2 (1,4)	22 (3,8)	23 (4,0)
Большое кровотечение из ЖКТ, n (%)	8 (3,9)*	4 (2,0)*	20 (3,8)*	6 (1,1)*	н/д	н/д	11 (1,9)	10 (1,7)
НБКЗ кровотечение, n (%)	25 (13,0)	7 (4,0)	76 (14,6)	58 (11,1)	9 (6,2)	7 (4,2)	52 (9,0)	35 (6,0)
Летальность, n (%)	48 (25,0)	56 (30,0)	206 (39,5)	192 (36,6)	23 (16)	15 (11)	135 (23,4)	153 (26,4)

*Данные извлечены из дополнительных материалов и/или частота развития события в первичной публикации не сообщается
 ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ВТЭО – венозное тромбоземболическое осложнение; НБКЗ – не большое, но клинически значимое (кровотечение); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; н/д – нет данных

апиксабан оказался не хуже далтепарина, но не смог продемонстрировать преимуществ. С точки зрения безопасности статистически значимых различий по большому (ОР 0,82; 95%ДИ 0,40-1,69; $p=0,60$) и небольшому, но клинически значимым (ОР 1,42; 95%ДИ 0,88-2,30) кровотечениям не обнаружено. Отдельно следует отметить большое желудочно-кишечное кровотечение, которое изначально не входило в список конечных точек, но было добавлено после публикации результатов SELECT-D и HOKUSIA-VTE Cancer: статистически значимых различий по частоте его регистрации не выявлено (ОР 1,05; 95%ДИ 0,44-2,50). Между тем, в структуре больших геморрагических осложнений ЖКК занимали около половины, число включенных пациентов с опухолями ЖКТ было ограничено, а мощность исследования не была рассчитана для демонстрации различий по искомому показателю. Поэтому утверждать, что апиксабан не увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений, преждевременно. Что касается риска летального исхода, то CARAVAGGIO оказалось первым исследованием апиксабана в популяции онкологических пациентов, где не наблюдалось отрицательной тенденции (23,4% против 26,4%). Таким образом, при лечении онко-ассоциированных ВТЭО апиксабан оказался не менее эффективен, чем далтепарин при сходном профиле безопасности.

При изучении вопроса общей летальности на фоне применения ПОАК у онкологических пациентов обращает на себя внимание отдельное исследование реальной клинической практики, в котором сравниваются результаты использования ривароксабана, апиксабана и эноксапарина [45]. По результатам анализа не было выявлено статистически значимых различий между препаратами по частоте развития рецидива ВТЭО (3,82, 7,74 и 5,56 случаев на 100 пациенто-лет) и большого кровотечения (6,74, 7,73 и 6,99 слу-

чаев на 100 пациенто-лет для ривароксабана, апиксабана и эноксапарина, соответственно), но число летальных исходов было статистически значимо ниже при использовании ривароксабана: 39,3 случаев на 100 пациенто-лет против 55,7 (апиксабан) и 53,8 (эноксапарин) случаев на 100 пациенто-лет. Эта находка наталкивает на предположение о возможном наличии у отдельных препаратов антипролиферативных свойств, которые требуют дальнейшего изучения.

Закключение

Подводя итог, следует отметить, что новые исследования по применению ПОАК у пациентов с онкологическими заболеваниями демонстрируют их высокий профиль эффективности и безопасности в сравнении с далтепарином, «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии. Ривароксабан оказался более эффективным при сопоставимом риске развития больших и увеличенной опасности возникновения не больших, но клинически значимых кровотечений; эдоксабан продемонстрировал сопоставимую эффективность при увеличенном риске развития больших кровотечений; апиксабан оказался не менее эффективным и не более опасным по числу больших и не больших, но клинически значимых геморрагических осложнений. Все ПОАК имели тенденцию к снижению риска рецидива ВТЭО и увеличению опасности кровотечения, вероятнее всего, это связано с фиксированной дозой орального антикоагулянта, которая использовалась на протяжении всего периода лечения, в то время как доза активного компаратора уменьшалась на 25% через 30 дней. Это подтверждают кривые дожития, значительно расходящиеся по истечению первого месяца наблюдения. Таким образом, баланс пользы и риска при использовании ПОАК у онкологических пациентов может быть смещен в сторону увеличенной эффективности ценой

Table 5. Current guidelines of specialized societies on the use of direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism

Таблица 5. Современные рекомендации по использованию ПОАК для лечения онко-ассоциированных тромбозов

Сообщество	Рекомендация	Сила, уровень
Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH), 2018 г. [47]	Мы рекомендуем индивидуальный режим терапии после принятия решения совместно с пациентом.	Н/д
	Мы предполагаем, что отдельные ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) следует использовать у онкологических пациентов с острым эпизодом ВТЭО при низком риске кровотечения и отсутствии меж-лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. НМГ являются приемлемой альтернативой в такой ситуации.	Н/д
	Мы предполагаем, что НМГ следует использовать у онкологических пациентов с острым эпизодом ВТЭО при высоком риске кровотечения. Отдельные ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) являются приемлемой альтернативой при отсутствии меж-лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией.	Н/д
Национальная онкологическая сеть (NCCN), 2019 г. [48]	Монотерапия: далтепарин	1А
	Монотерапия: ривароксабан	2А
	Монотерапия: аписксабан – как альтернатива при отказе от использования других НМГ и ПОАК	2А
	Терапия с переходом на ПОАК: НМГ – эдоксабан	1А
Европейское общество кардиологов (ESC), 2020 г. [49]	Эдоксабан следует рассматривать как альтернативу НМГ у пациентов без опухолей пищеварительного тракта	IIaB
	Ривароксабан следует рассматривать как альтернативу НМГ у пациентов без опухолей пищеварительного тракта	IIaC
	У пациентов с ТЭЛА на фоне рака продленная терапия (сверх 6 мес) должна быть рассмотрена на протяжении неопределенно долгого периода времени или до излечения рака	IIaB
Американское общество клинических онкологов (ASCO), 2020 г. [25]	Инициальная терапия может проводиться с помощью НМГ, НФГ, фондапаринукса, ривароксабана. НМГ предпочтительнее НФГ в первые 5-10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек.	Рекомендация сильная, доказательность высокая
	В рамках длительной терапии (6 мес.) НМГ, эдоксабан или ривароксабан предпочтительнее АВК. АВК могут быть альтернативой при неприемлемости НМГ и ПОАК. Применение ПОАК может повышать риск кровотечения в особенности при опухолях пищеварительного тракта и мочеполовой системы. Меж-лекарственные взаимодействия также должны быть исключены при использовании ПОАК.	Рекомендация умеренной силы, доказательность низкая
	Терапия НМГ, ПОАК или АВК сверх 6 мес должна быть предложена отдельным пациентам с активным раком (метастатическое заболевание и/или проведение химиотерапии). Назначение продленной терапии должно основываться на регулярной оценке индивидуального риска и пользы.	Рекомендация умеренной силы, доказательность низкая

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; н/д - нет данных; АВК – антагонисты витамина К; ВТЭО – венозные тромбозы/эмболии; НМГ – низко-молекулярные гепарины; НФГ – нефракционированный гепарин

небольшого повышения опасности кровотечения. Также не стоит забыть о недопустимости прямого сравнения результатов исследований между собой из-за существенных различий в структуре онкологических заболеваний и длительности терапии.

Результаты обсужденных исследований нашли отражение в современных рекомендациях по лечению онко-ассоциированных тромбозов, обобщенных в табл. 5. По-видимому, новые данные будут способствовать обновлению клинических рекомендаций в будущем. На момент подготовки статьи только рива-

роксабан и эдоксабан (не зарегистрирован на территории России) рекомендуются большинством международных сообществ для применения у онкологических пациентов.

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

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

References / Литература

- Anderson, F.A., Jr, Spencer, F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):19-16. DOI:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- Heit, J.A., Silverstein, M.D., Mohr, D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15. DOI:10.1001/archinte.160.6.809.
- Blom, J.W., Doggen, C.J., Osanto, S., Rosendaal, F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*;2005;293(6):715-22. DOI:10.1001/jama.293.6.715.
- Blom, J.W., Vanderschoot, J.P., Oostindier, M.J., et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529-35. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x.
- Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol*. 2007;95(2):167-74. DOI:10.1002/jso.20625.
- Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013. 161(6):764-77. DOI:10.1111/bjh.12314.
- Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95. DOI:10.1097/01.sla.0000193959.44677.48.
- Levitani N., Dowlati A., Remick S.C., et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285-91.
- Sørensen H.T., Møller-Jensen L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50. DOI:10.1056/nejm200012213432504.
- Marks M.A., Engels E.A. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):774-83. DOI:10.1158/1055-9965.Epi-13-1138.
- Donnellan E., Keavane B., Bird B.R., Ainle F.N. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014;21(3):134-43. DOI:10.3747/co.21.1864.

12. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013; 122(11):1873-80. DOI:10.1182/blood-2013-04-460139.
13. Cesarman-Maus G., Braggio E., Maldonado H., Fonseca R. Absence of tissue factor expression by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(7):1671-4. DOI:10.1038/leu.2012.43.
14. Thaler J., Ay C., Mackman N., et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1363-70. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04754.x
15. Dementeva G.I., Lobastov K.V., Skopintsev V.B., L. Laberko L.A. The possibility of global assessment tests of the hemostatic system in the prediction of venous thromboembolism in surgical practice. *Hirurg*. 2017;(4):27-38 (In Russ.) [Деметьева Г.И., Лобастов К.В., Скопинцев В.Б., Лаберко Л.А. Возможности глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбоземблических осложнений в хирургической практике. *Хирург*. 2017(4):27-38].
16. Sautina E.V., Dementieva G.I., Soshitova N.P., et al. Detection and clinical relevance of basal hypercoagulation in patients with colorectal cancer. *Hirurg*. 2018;164(9-10):35-47 (In Russ.) [Саутина, Е.В., Деметьева, Г.И., Сошитова, Н.П., и др. Возможности выявления и клиническое значение базальной гиперкоагуляции у больных с колоректальным раком. *Хирург*. 2018;164(9-10):35-47].
17. Lobastov K.V., Barinov V.E., Schastliltsev I.V., Laberko L.A. Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk. *Khirurgia (Mosk)*. 2014;(12):16-23 (In Russ.) [Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоземблических в группе высокого риска. *Хирургия*. 2014;(12):16-23].
18. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327.
19. Ay C., Dunkler D., Marosi C., et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82. DOI:10.1182/blood-2010-02-270116
20. Pabinger I., van Es N., Heinze G., et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e289-e298. DOI:10.1016/s2352-3026(18)30063-2.
21. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
22. Monreal M., Falgá C., Valdés M., et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1950-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x.
23. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
24. Lobastov K.V. Contemporary approaches to determine the duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Khirurgia (Mosk)*. 2019;(5):94-103 (In Russ.) [Лобастов К.В. Современные подходы к определению длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбоземблических осложнений. *Хирургия*. 2019;(5):94-103]. DOI:10.17116/hirurgia201905194.
25. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520. DOI:10.1200/jco.19.01461.
26. Prandoni P., Lensing A.W., Piccoli A., et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8. DOI:10.1182/blood-2002-01-0108.
27. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.L., et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53. DOI:10.1056/NEJMoa025313.
28. Carrier M., Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(1):15-22. DOI:10.1080/17474086.2017.1257935.
29. Kirkkila G.I., Kakkos S.K., Tsolakis I.A. Editor's Choice - A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(5):685-701. DOI:10.1016/j.ejvs.2018.11.004.
30. Khorana A.A., McCrae K.R., Milentijevic D., et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14-22. DOI:10.1002/rth2.12002.
31. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal*. 2013;11(1):21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21.
32. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507.
33. Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638.
34. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
35. Li A., Garcia D.A., Lyman G.H., Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.144.
36. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. DOI:10.1200/jco.2018.78.8034.
37. Marshall A., Levine M., Hill C., et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):905-15. DOI:10.1111/jth.14752.
38. McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662.
39. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Mar 29. DOI:10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print].
40. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948.
41. Napolitano M., Saccullo G., Malato A., et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3607-12. DOI:10.1200/jco.2013.51.7433.
42. Kraaijpoel N., Di Nisio M., Mulder F.I., et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(8):1439-49. DOI:10.1055/s-0038-1667001.
43. McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J., et al. Apixaban, Dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):421. DOI:10.1182/blood-2018-99-118808.
44. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711-9. DOI:10.1056/NEJMoa1814468.
45. Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I., et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1185-1192. DOI:10.1002/ajh.25604.
46. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis: J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
47. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y., et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891-4. DOI:10.1111/jth.14219.
48. NCCN.org. Cancer-associated venous thrombotic disease. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2019. Version 1.2019 - February 2019. [cited by April 08, 2020]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.
49. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.

About the Authors:

Kirill V. Lobastov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General Surgery and Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University

Ilya V. Schastliltsev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General Surgery and Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Лобастов Кирилл Викторович – к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии и лучевой диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Счастливцев Илья Вениаминович – к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии и лучевой диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Особенности подходов к антикоагулянтной терапии коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом и нарушением функции почек

Наталья Викторовна Дроботья*, Эльвира Шамильевна Гусейнова,
Анна Александровна Пироженко

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

Коморбидные больные с фибрилляцией предсердий (ФП), сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек относятся к группе высокого риска инсульта. Им показано применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Выбор конкретного препарата должен основываться на результатах рандомизированных клинических исследований, в которых профиль пациентов максимально соответствует таковому у больных в реальной российской клинической практике.

С учетом особенностей коморбидности данной категории больных требования к их защите следует рассматривать комплексно. Наряду с профилактикой тромбозомболических осложнений необходимо, чтобы выбранный ПОАК обеспечивал снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, характерных для СД, и замедлял прогрессирование ухудшения фильтрационной функции почек. Этим требованиям может соответствовать ривароксабан, при использовании которого существенным преимуществом является высокая приверженность больных к терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидные больные, прямые оральные антикоагулянты, преимущества ривароксабана.

Для цитирования: Дроботья Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженко А.А. Особенности подходов к антикоагулянтной терапии коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом и нарушением функции почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):296-300. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-06

Specificities of Approaches to Anticoagulant Therapy in Comorbid Patients with Atrial Fibrillation, Diabetes Mellitus and Impaired Kidney Function

Natalia V. Drobotya*, Elvira Sh. Guseynova, Anna A. Pirozhenko
Rostov State Medical University. Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Comorbid patients with atrial fibrillation, diabetes mellitus and chronic kidney disease are at high risk of stroke. The direct oral anticoagulants are indicated for them. The choice of a drug should be based on the results of randomized clinical trials, in which the patients profile corresponds to that in the real Russian clinical practice as much as possible.

Taking into account the peculiarities of comorbidity in this category of patients, the requirements for their protection should be considered comprehensively. Along with the prevention of thromboembolic complications, it is necessary that the selected direct oral anticoagulant provides a reduction in the risk of cardiovascular complications, which are typical of diabetes mellitus, and slows down the progression of renal filtration function decline. Rivaroxaban may meet these requirements; its use has significant advantage in high adherence to therapy.

Keywords: atrial fibrillation, comorbid patients, direct oral anticoagulants, benefits of rivaroxaban.

For citation: Drobotya N.V., Guseynova E.S., Pirozhenko A.A. Specificities of Approaches to Anticoagulant Therapy in Comorbid Patients with Atrial Fibrillation, Diabetes Mellitus and Impaired Kidney Function. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):296-300. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-06

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

Введение

В одном из своих интервью выдающийся кардиолог E. Braunwald высказал предположение, что судьбу человечества в XXI веке будут определять три важнейших сердечно-сосудистых эпидемии: застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД).

Хотя традиционная точка зрения свидетельствует о том, что наибольший вклад в структуру смертности от сердечно-сосудистых заболеваний как в мире, так и в России вносят артериальная гипертония (АГ) и ише-

мическая болезнь сердца (ИБС), данные статистики, указывающие на высокую распространенность ФП, увеличивающуюся с возрастом, не позволяют недооценивать ее негативную роль в прогнозе у пациентов с кардиальной патологией.

В последние годы распространенность ФП в мировой популяции находилась на уровне 20,9 млн у мужчин и 12,6 млн среди женщин [1]. При этом частота ФП составляла примерно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше, с большей распространенностью у пожилых лиц. Соответственно, если доля инсультов, связанных с ФП, составляет в среднем 15%, то у пациентов старше 75-80 лет она увеличивается до 20-25%.

Received/Поступила: 19.02.2020

Accepted/Принята в печать: 24.03.2020

Коморбидность как фактор высокого риска тромбоемболических осложнений у больных с ФП

Повышение риска кардиоэмболических событий у лиц с ФП ассоциировано не только с возрастом, но и с наличием сопутствующих заболеваний – АГ, ИБС, сердечной недостаточности, СД 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) и др. Следует подчеркнуть, что коморбидность, характерная для современного больного, существенно усложняет его лечение и, несомненно, ухудшает прогноз. Так, СД традиционно рассматривается как независимый фактор риска ФП, повышающий частоту ее развития примерно в 2 раза [2,3].

Предполагается, что наиболее вероятными причинами развития ФП при СД являются повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция эндотелия, и, как следствие, развитие диабетической кардиомиопатии и диабетической кардиальной автономной нейропатии, которые формируют субстрат для последующих структурных нарушений левых отделов сердца и его проводящей системы [4,5]. С учетом перспективных прогнозов, указывающих на неуклонный рост числа больных с СД, логично предположить, что сочетание СД и ФП будет встречаться в популяции все чаще, существенно ухудшая прогноз у данной категории больных [6,7].

СД является одной из основных причин возникновения ХБП в виде диабетической нефропатии, которая характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов [8-10].

Наличие у больных одновременно ФП, СД и ХБП порождает целый ряд серьезных проблем в определении их прогноза и тактики ведения. Коморбидность этих больных, которые, как правило, относятся к лицам пожилого и старческого возраста, обуславливает высокий средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (более 3-х), что предопределяет и более высокий риск тромбоемболического инсульта по сравнению с больными с изолированной ФП. В свою очередь прогрессирование СД на фоне длительно существующей ФП неуклонно приводит к дальнейшему ухудшению функции почек, в связи с чем возникают сложности в выборе адекватной терапии для профилактики тромбоемболических осложнений.

Прямые оральные антикоагулянты – препараты первого выбора при ФП

На сегодняшний день прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются препаратами первого выбора при ведении больных с ФП, поскольку имеют целый ряд доказанных преимуществ перед антагонистом витамина К варфарином. Этими преимуществами, в частности, являются отсутствие необходимости мони-

торинга международного нормализованного отношения (МНО), стандартная фиксированная дозировка, короткий период полувыведения, более высокая предсказуемость фармакологического эффекта, более низкий уровень взаимодействия с лекарственными веществами и продуктами питания [11].

Основными ПОАК, представленными на российском рынке, являются прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатран). Доказательная база каждого из ПОАК была получена, как известно, на основании результатов трех рандомизированных клинических исследований (РКИ): ROCKET AF (с ривароксабаном) [12], RE-LY (с дабигатраном) [13] и ARISTOTLE (с апиксабаном) [14].

Антикоагулянтная активность каждого из ПОАК предопределяется механизмом его действия с учетом каскадного процесса свертывания крови. Ключевым звеном данного каскада является фактор Ха, который образует комплекс с фактором Va, кальцием и тромбоцитарным фосфолипидом – так называемую протромбиназу, которая преобразует протромбин в тромбин. Являясь прямыми ингибиторами фактора Ха, ривароксабан и апиксабан не ингибируют непосредственно сам тромбин, а уменьшают его образование, что может обеспечивать более эффективное предотвращение фибринообразования, чем инактивация непосредственно тромбина. Кроме того, прямое ингибирование тромбина с большей долей вероятности, чем ингибирование фактора Ха, может вызвать побочные эффекты, так как тромбин, помимо коагуляторной функции, обладает фибринолитическим и противовоспалительным действием [15].

Особенности применения ПОАК у пожилых коморбидных больных с ФП

Как отмечалось выше, в клинической практике для прогнозирования риска тромбоемболических событий активно используется шкала CHA₂DS₂-VASc, которая основывается на балльной оценке факторов риска. В соответствии с данной шкалой возраст пациента старше 75 лет оценивается в 2 балла, а наличие СД добавляет ему еще 1 балл риска. Таким образом, подобный больной, имеющий 3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, должен быть отнесен к группе высокого риска тромбоемболии.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что риск тромбоемболических событий часто выше риска кровотечений, в связи с чем в первую очередь необходимо защитить больного ФП от тромбоемболии [16].

Необходимо помнить, что при назначении пациенту с ФП антикоагулянтной терапии для снижения риска кровотечений важно воздействовать на т.н. мо-

дифицируемые факторы риска кровотечений, к которым относятся артериальная гипертония (систолическое АД > 160 мм рт.ст.), лабильное МНО, совместное применение ПОАК с такими препаратами, как НПВП и антиагреганты, злоупотребление алкоголем. Своевременное выявление данных факторов риска и их корректировка являются одним из реальных и эффективных способов решения данной проблемы.

Следовательно, больные с ФП пожилого и старческого возраста с СД и ХБП требуют обоснованного выбора конкретного антикоагулянта, в связи с чем необходимо четко представлять особенности доказательной базы каждого из них, и соответствие популяции пациентов в РКИ популяции пациентов с ФП в реальной российской клинической практике. Эту задачу усложняет отсутствие прямых сравнительных исследований между различными ПОАК.

В исследование ROCKET AF, в котором сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина, была включена наибольшая доля больных со сниженным клиренсом креатинина (КлКр) (30-49 мл/мин) – 20,7%. При этом средний возраст пациентов со сниженной функцией почек составил 79 лет, и у подавляющего большинства больных, включенных в исследование (91%), риск развития инсульта по шкале CHADS₂ был равен 3 и более баллов, а средний балл составил 3,68 [17].

В отличие от ROCKET AF в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE менее половины пациентов имели 3 и более баллов по шкале CHADS₂: количество больных с числом баллов, равным 2-м, в исследовании ARISTOTLE составило 35,8% [18], а в исследовании RE-LY – 36%.

Таким образом, высокие показатели эффективности и безопасности ривароксабана доказаны в РКИ у пожилых коморбидных пациентов высокого риска тромбоемболических осложнений, что соответствует реальной российской клинической практике [19].

В то же время существует мнение, подкрепленное определенными аргументами, что результаты РКИ могут не всегда совпадать с действительностью. Указывается, в частности, что нередко в РКИ в соответствии с критериями включения/исключения отбирают больных более молодого возраста, с относительно более легким течением заболевания. Включенные в РКИ больные находятся под строгим наблюдением, поэтому их приверженность терапии тщательно контролируется и, следовательно, повышается [20].

Сколь ни была бы обоснована подобная критика, очевидно, что результаты практического использования того или иного препарата являются весомым обоснованием его эффективности и безопасности.

В связи с этим уместно привести данные, полученные при проведении крупнейшего проспективного на-

блюдательного исследования XANTUS POOLED по применению ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которое завершилось в 2018 г. [21]. В программе исследований принял участие 11121 пациент из 47 стран мира, в том числе, 1081 пациент из России (9,7%). Сопутствующими заболеваниями у пациентов были сердечная недостаточность (21,2%), АГ (76,2%) и СД (22,3%). Средние баллы по шкалам оценки риска инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составили 2,0 и 3,5, соответственно. Из 11121 пациента, принявшего участие в этом исследовании, 8540 человек (76,8%) наблюдались в течение полного срока (12 мес).

Полученные данные подтвердили благоприятный профиль безопасности применения Ксарелто® (ривароксабан) в клинической практике. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о низкой частоте развития как кровотечений, так и инсульта у пациентов с ФП, принимавших ривароксабан, а также о низкой частоте прекращения терапии. В целом более чем у 96 % пациентов не наблюдалось ни одного нежелательного события.

Влияние нарушенной функции почек у больных с ФП на риск кровотечений

В то же время многочисленные сведения, приводимые в литературе, а также результаты практической деятельности свидетельствуют о том, что наличие ХБП (со снижением скорости клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин) у больных с ФП ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных клинических исходов, в частности, кровотечений.

Впервые внимание к четкой корреляции между развитием кровотечений и нарушением функции почек было привлечено после опубликования в 2007 г. данных двух крупных регистров по лечению больных с острым коронарным синдромом – GRACE и CRUSADE [22,23].

При этом, по данным Датского национального регистра, риск неблагоприятных исходов при ФП сохраняется высоким, независимо от тяжести ХБП [24].

Очевидно, что риск кровотечений во многом зависит от преимущественного пути элиминации ПОАК. Наибольший почечный клиренс характерен для дабигатрана – 85% активного препарата выводится через почки, в то время как почечный клиренс для ривароксабана и апиксабана сопоставим, и составляет соответственно 33% и 27%. Высокий почечный клиренс активного препарата повышает риск его кумуляции в условиях ХБП любой этиологии. Таким образом, подобная ситуация более вероятна для дабигатрана, чем для ингибиторов Ха фактора.

Важно отметить, что во все РКИ с ПОАК (ROCKET AF, RE-LY и ARISTOTLE) включались больные с нарушением

функции почек, однако наибольшая доля больных со снижением СКФ 30-49 мл/мин была представлена в исследовании ROCKET AF. Именно в данном исследовании была специально запланирована и изучена возможность применения почечной дозы ривароксабана (15 мг/сут). Ее назначение больным базировалось на одном объективном показателе – величине клиренса креатинина, в то время как в исследовании RE-LY доза определялась случайным образом при рандомизации, а в исследовании ARISTOTLE она зависела сразу от нескольких критериев (возраст старше 80 лет, вес тела менее 60 кг или уровень креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл), что могло затруднять ее подбор. Пациенты с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КлКр 30-49 мл/мин), получавшие ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/сут, составили около четверти всей исследованной популяции. Субанализ исследования ROCKET-AF, посвященный отдельному анализу больных с нарушением функции почек, продемонстрировал отсутствие повышения частоты развития осложнений у данной категории больных, получавших сниженную дозу ривароксабана по сравнению с варфарином, и позволил констатировать благоприятный эффект сниженной почечной дозы ривароксабана [25,26]. Таким образом, результаты, полученные при анализе подгруппы пациентов со сниженной функцией почек согласовываются с результатами исследования ROCKET-AF в целом.

В то же время необходимо иметь четкое понимание того обстоятельства, что формирование поражения почек у больных СД и развитие почечной дисфункции является непрерывно прогрессирующим многофакторным процессом, связанным со снижением сердечного выброса, нестабильностью почечного кровотока, сосудистым ремоделированием, активацией профибротических механизмов и др. [27,28]. С позиций существования кардио-ренального континуума в данной ситуации формируется порочный круг, в котором комбинированная дисфункция сердца и почек влияет на ускоренное прогрессирование дисфункции каждого из них [29].

Исследованиями последних лет установлено, что лечение пероральным антикоагулянтом антагонистом витамина К (варфарином) может быть ассоциировано с ухудшением почечной функции как у пациентов с хроническими болезнями почек, так и без заболеваний почек.

Возникает клинически значимый вопрос, связанный с выбором оптимального ПОАК у больных ФП с СД и нарушением функции почек: способны ли ПОАК уменьшать темпы снижения СКФ у больных с ФП и ХБП, препятствуя ухудшению фильтрационной функции почек? Ответ на него сложен, поскольку роль ПОАК при прогрессировании ХБП на сегодняшний день изучена недостаточно.

В этой связи весьма актуальными являются результаты исследования X. Yao с соавт. [30]. На основании ретроспективного когортного анализа медицинской базы данных ими было проведено сравнительное изучение влияния ПОАК и варфарина на функцию почек у 9769 пациентов с неклапанной ФП. Неблагоприятными воздействиями на функцию почек считались: ухудшение фильтрационной функции почек, которое определялось как снижение СКФ $> 30\%$; удвоение уровня креатинина; острое почечное повреждение; терминальная стадия ХБП. Терапия ривароксабаном по сравнению с варфарином сопровождалась статистически значимым снижением риска ухудшения фильтрационной функции почек на 27%, удвоением уровня креатинина на 54% и снижением риска острого почечного повреждения на 31%, что позволило констатировать его отчетливые преимущества в плане минимального негативного влияния на почки.

Возможности улучшения прогноза у пожилых коморбидных больных с ФП

В то же время следует учитывать тот факт, что, по данным РКИ ПОАК, у пациентов с ФП на фоне антикоагулянтной терапии большая часть смертей обусловлена кардиальными осложнениями, а не инсультами или кровотечениями, а наличие у них еще и сопутствующего СД существенно повышает риск сердечно-сосудистых событий [31]. Чтобы улучшить прогноз пациента с ФП и СД необходимо снижать не только риск инсульта, но и риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Может ли терапия ПОАК помочь защитить пациента от сердечно-сосудистых событий? В субанализе ROCKET AF ривароксабан снижал риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП и СД в сравнении с варфарином. Помимо данных РКИ и наблюдательных исследований способность терапии Ксарелто® (ривароксабан) снижать риск инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома по сравнению с препаратами контроля была показана в ряде крупных мета-анализов РКИ [32].

Немаловажными дополнительными преимуществами Ксарелто® являются однократный режим дозирования (в отличие от других ПОАК, зарегистрированных в РФ на 2019 г., и назначаемых 2 р/сут), который повышает приверженность пациентов к лечению, а также, в отличие от варфарина, минимальное количество клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Заключение

Наличие ПОАК в арсенале современного врача и перспективы их дальнейшего использования вызывают обоснованный оптимизм в лечении сложной категории больных с ФП. Однако, выбирая тот или иной ПОАК, не следует забывать о наличии у любых препа-

ратов как класс-специфических, так и индивидуальных эффектов, в связи с чем определенный препарат в той или иной ситуации может иметь объективные преимущества перед препаратами аналогичного класса.

Для комплексной защиты коморбидных пациентов с ФП необходимо позаботиться не только о снижении риска инсульта, но и о снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и осложнений со стороны почек при сохранении высокой приверженности к терапии. Таким образом, доказательная база рива-

роксабана позволяет рассматривать его в качестве препарата первого выбора у больных с ФП, СД и ХБП для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией АО «БАЙЕР», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

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

MA-XAR-RU-0154-1

References / Литература

- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to over cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2005;105:315-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.02.050
- Ehrlich A.D. Atrial fibrillation combine d with diabetes mellitus. Possibilities of using Rivaroxaban. Aterotromboz. 2018;2:68-74 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий в сочетании с сахарным диабетом. Возможности использования ривароксабана. Атеротромбоз. 2018;2:68-74]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-2-68-74.
- Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation. 2007;115:3213-23. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597.
- Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007;115:387-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949.
- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;21:1047-53. DOI:10.2337/diacare.27.5.1047.
- Kanorsky S.G., Kanorskaya Yu.S. Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Specific Features of Development and Antirecurrence Therapy. Kardiologiya. 2010;7:31-7 (In Russ.) [Канорский С.Г., Канорская Ю.С. Фибрилляция предсердий у больных сахарным диабетом 2-го типа: особенности развития и противорецидивной терапии. Кардиология. 2010;7:31-7].
- Dedov I.I., Shestakova M.V., eds. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical news Agency; 2011 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., ред. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское Информационное Агентство; 2011].
- Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. Vestnik RAMN. 2012;1:45-9 (In Russ.) [Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. Вестник РАМН. 2012;1:45-9]. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.109.
- Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. Med Clin N Am. 2013;97(1):1-18. DOI:10.1016/j.mcna.2012.10.001.
- Eikelboom J.W., Weitz J.I. New anticoagulants. Circulation. 2010;121(13):1523-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853119.
- 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(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M., et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J. 2010;159:331-9. DOI:10.1016/j.ahj.2009.07.035.
- Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:6:238-47. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.139402.
- Friberg L., Skeppholm M., Terént A. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. Journal of the American college of Cardiology 2015;65(3):225-232. DOI:10.1016/j.jacc.2014.10.052.
- Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
- Granger Ch. B., Alexander J.H., John J.V. McMurray et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Napalkov D.A., Sokolova A.A. Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Comorbidity and Safety of Anticoagulant Therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):553-7 (In Russ.) [Напалков Д.А., Соколова А.А. Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий: фокус на коморбидность и безопасность антикоагулянтной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):553-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-553-557.
- Shulman V.A. Evidence-based medicine. How much proof is it? Sibirskoye Medicinskoye Obzreniye. 2007;43(2):92-6 (In Russ.) [Шульман В.А. Доказательная медицина. Насколько она доказательна? Сибирское Медицинское Обозрение. 2007;43(2):92-6].
- Kirchhof P., Radaideh D.M., Young-Hoon Kim M.D., et al. Global Safety Analysis of Rivaroxaban: A Pooled Analysis of the Global Prospective, Observational XANTUS Program. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
- Spencer F.A., Moscucci M., Granger C.B., et al. for the GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? Circulation. 2007;116:2793-801. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.694273.
- Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation. 2009;119:1873-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
- Olesen J. B., Lip G. Y. H., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367:625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
- Kropacheva E.S. Practical Aspects of Therapy with New Oral Anticoagulants in Patients With Impaired Renal Function. Kardiologiya. 2014;2:78-83 (In Russ.) [Кропачева Е.С. Практические аспекты терапии новыми пероральными антикоагулянтами у больных с нарушением функции почек. Кардиология. 2014;2:78-83].
- Daabul I.S., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Features of Modern Anticoagulant Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(5):595-602 (In Russ.) [Даабул И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(5):595-602]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602.
- Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. Curr. Diabet. Rev. 2012;8(5):336-44. DOI:10.2174/157339912802083522.
- Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. Vasc Pharmacol. 2013;58(4):259-71. DOI:10.1016/j.vph.2013.01.001.
- Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A., et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum. Ter Arkhiv. 2016;6:4-8 (In Russ.) [Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., и др. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. Терапевтический Архив. 2016;6:4-8].
- Yao X., Tangri N., Gersh B., et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
- Fatemi O., Yuriditsky E., Tsioufis C. et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (from the ACCORD Study). The American Journal of Cardiology. 2014;114(8):1217-22. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
- Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.

About the Authors

Natalia V. Drobotya – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University

Elvira Sh. Guseynova – MD, PhD, Assistant, Chair of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University

Anna A. Pirozhenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University

Сведения об авторах:

Дроботья Наталья Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет

Гусейнова Эльвира Шамильевна – к.м.н., ассистент, кафедра кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет

Пироженко Анна Александровна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Ростовский государственный медицинский университет

Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямой ингибитор тромбина: мифы и реальность

Борис Алексеевич Татарский^{1*}, Наталья Владимировна Казеннова¹,
Дмитрий Александрович Напалков²

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

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

Целью данного аналитического обзора является анализ результатов рандомизированных клинических исследований, проведенных мета-анализов наблюдательных когортных и обсервационных исследований реальной практики влияния дабигатрана этексилата на риск развития инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. В ключевом исследовании RE-LY по применению дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий не было отмечено статистически значимой разницы в частоте инфаркта миокарда какой-либо из доз дабигатрана в сравнении с варфарином, а риск коронарных событий не зависел от наличия у пациента ишемической болезни сердца, либо инфаркта миокарда в анамнезе. Впоследствии в ряде проведенных мета-анализов были представлены результаты, свидетельствующие о повышении риска развития инфаркта миокарда при назначении дабигатрана пациентам с фибрилляцией предсердий. Эти работы в основном характеризовались наличием противоречивых данных, что не позволяло сделать какие-либо определенные выводы по поводу риска развития инфаркта миокарда при использовании дабигатрана. Из двух наблюдательных когортных исследований FDA, опубликованных в 2014 и 2017 гг., первое подверглось значимой критике со стороны экспертов, а результаты второго исследования не дали окончательного ответа на вопрос о значимости влияния дабигатрана на развитие риска инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Еще большая запутанность обсуждаемой проблемы возникла после публикации результатов мета-анализов рандомизированных исследований, где было показано, что риск инфаркта миокарда был повышен у лиц при лечении прямыми пероральными антикоагулянтами по сравнению с пациентами, получавшими варфарин. В обзоре предоставлены высококачественные доказательства эффективности дабигатрана в отношении профилактики инфаркта миокарда и других сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: дабигатран, ривароксабан, апиксабан, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Татарский Б.А., Казеннова Н.В., Напалков Д.А. Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямой ингибитор тромбина: мифы и реальность. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):301-306. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-17

The Risk of Myocardial Infarction in Patients with Atrial Fibrillation Taking a Direct Thrombin Inhibitor: Myths and Reality

Boris A. Tatarsky^{1*}, Natalia V. Kazennova¹, Dmitry A. Napalkov²

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

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

The purpose of this review is to analyze the results of randomized clinical trials, meta-analyses of cohort and observational studies in real clinical practice on the influence of dabigatran etexilate on the risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. A pivotal RE-LY study on dabigatran use in patients with atrial fibrillation did not show statistically significant differences in the frequency of myocardial infarction between any of the doses of dabigatran and warfarin, and the risk of coronary events did not depend on the presence of coronary heart disease or myocardial infarction in the patient's history. Subsequently, a number of meta-analyses have reported an increased risk of myocardial infarction when dabigatran was administered to patients with atrial fibrillation. In general, these studies were characterized by conflicting data, which did not allow to draw any definite conclusions regarding the use of dabigatran in relation to the risk of myocardial infarction. Two FDA cohort observational studies were published in 2014 and 2017, and the former was significantly criticized by experts, and the results of the second study did not provide a definitive answer to the question about the importance of the effect of dabigatran on the development of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. Even more "confusing" the problem arose after the publication of meta-analyses of randomized trials, which showed that the risk of myocardial infarction was increased in patients treated with direct oral anticoagulants compared to patients treated with warfarin. This review provides high quality evidence for the efficacy of dabigatran in preventing myocardial infarction and other vascular complications in patients with atrial fibrillation.

Keywords: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, myocardial infarction, atrial fibrillation.

For citation: Tatarsky B.A., Kazennova N.V., Napalkov D.A. The Risk of Myocardial Infarction in Patients with Atrial Fibrillation Taking a Direct Thrombin Inhibitor: Myths and Reality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):301-306. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-17

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

Введение

В течение многих лет антагонисты витамина К (АВК) использовались для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Появление в последнее десятилетие прямых пероральных антикоагу-

лянтов (ПОАК) в корне изменило подход к лечению и профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В многочисленных научных публикациях и учебных пособиях детально изложены результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных эффективности и безопасности ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и возможности их применения у отдельных ка-

Received/Поступила: 09.09.2019

Accepted/Принята в печать: 12.09.2019

тегорий больных [1-5]. Сделан вывод, что ПОАК, по-видимому, являются: а) как минимум такими же эффективными, как и варфарин у пациентов с ФП; б) являются более безопасными у пациентов, получающих долгосрочное лечение; в) применение ПОАК по сравнению с варфарином связано с более простым приемом; г) выбор антитромботической терапии должен основываться на факторах риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений, переносимости, лекарственных взаимодействий и клинических характеристиках; г) требуется дальнейшее изучение соотношения эффективности и безопасности ПОАК у разных подгрупп пациентов. Эти заключения подтверждаются основными руководящими принципами, постмаркетинговыми анализами эффективности, безопасности и «чистой клинической выгоды» ПОАК в крупных регистрах и моделирующих исследованиях [6,7].

Инфаркт миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий

Ранее проведенные исследования показали, что распространенность инфаркта миокарда (ИМ) наблюдалась у трети пациентов с наличием ФП, а больные с ФП имели повышенный риск развития ИМ [8-11]. Следует отметить, что ни одно РКИ, изучавшее эффективность и безопасность ПОАК, не было специально разработано и рассчитано на оценку ИМ в качестве одной из конечных точек (за исключением последних исследований у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом (ОКС)/чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) – PIONEERAF, REDUALPCI и AUGUSTUS). В базовых исследованиях III фазы ARISTOTLE, ROCKET-AF, ENGAGEAF-TIMI48 не было получено данных о том, что ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, апиксабан либо эдоксабан увеличивают число случаев ИМ по сравнению с варфарином [2-4].

Наиболее широкие дискуссии развернулись при анализе исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), хотя дизайн данного исследования также не предполагал сравнения частоты возникновения ИМ при лечении дабигатраном или варфарином [1]. В этом базовом клиническом исследовании принимало участие 18113 пациентов с ФП. По сравнению с варфарином прием дабигатрана сопровождался увеличением числа случаев ИМ: 89 случаев при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут (0,74% в год), 86 – при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут (0,72% в год) и 53 случаев при приеме варфарина (0,63% в год). Абсолютная разница была статистически незначимой. Вместе с тем после завершения исследования RE-LY исследователи провели ретроспективный анализ, в который были включены дополнительные сердечно-сосудистые исходы. При анализе не было получено доказательств того, что да-

бигатран в сравнении с варфарином повышал число случаев достижения композитной конечной точки ишемических осложнений со стороны миокарда [12]. Авторы констатировали, что в ключевом исследовании RE-LY по применению дабигатрана у пациентов с ФП не было отмечено статистически значимой разницы в частоте ИМ какой-либо из доз дабигатрана в сравнении с варфарином. Кроме того, риск коронарных событий, а также суммарный клинический результат терапии дабигатраном в сравнении с варфарином не зависели от наличия у пациента ишемической болезни сердца (ИБС)/ИМ в анамнезе.

Однако впоследствии дискуссия продолжилась, что послужило поводом к проведению ряда мета-анализов, результаты которых должны были дать ответ о возможном увеличении/снижении риска развития ИМ у пациентов с ФП, получающих дабигатран. Следует заметить, что результаты РКИ являются основополагающими для определения эффективности и безопасности новых лекарственных средств, а также служат основой для дальнейшего их внедрения в клиническую практику. Включенные в РКИ популяции пациентов с ПОАК существенно отличаются от больных в повседневной клинической практике, следовательно, результаты, полученные из различных баз данных, следует трактовать с осторожностью, но при этом следует учитывать выявленные повторяющиеся тенденции.

Прямые оральные антикоагулянты и риск инфаркта миокарда

Ряд проведенных работ [13-15] свидетельствовал о том, что риск развития ИМ или ОКС увеличивался при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином. Вместе с тем, несмотря на общую тенденцию этих работ, полученные результаты были крайне вариабельны. Вне зависимости от увеличения относительного риска развития ИМ или ОКС при использовании дабигатрана по сравнению с контролем увеличение абсолютного риска было очень небольшим, и составляло 0,27%. Кроме того, вариабельность результатов работ можно объяснить такими недостатками, как, например, включение пациентов без ФП, применение иных препаратов сравнения кроме варфарина, а также различными критериями включения РКИ для дальнейшего анализа. Следует отметить, что в этих мета-анализах применение дабигатрана не сопровождалось сопутствующим повышением частоты госпитализаций по поводу ИБС и реваскуляризационных вмешательств. Также выявлено, что в подгруппе пациентов, уже имевших ИМ или установленный диагноз ИБС, не регистрировалось увеличение риска развития ИМ на фоне применения дабигатрана.

Полученные результаты трех аналитических работ [16-18] продемонстрировали наличие противоречивых

данных о риске ИМ при использовании дабигатрана: от его статистически значимого снижения на 60% до повышения на 38-70% в сравнении с другими препаратами или плацебо. Таким образом, приведенные данные о связи приема дабигатрана и повышения риска развития ИМ носят ограниченный характер, и по этим результатам невозможно сделать какие-либо выводы по применению дабигатрана относительно риска ИМ.

Дискуссия возобновилась после очередной публикации [19], в которой авторы подтверждают гипотезу о том, что прямые ингибиторы тромбина как класс могут вызывать увеличение числа ИМ, и это может быть связано не только с отсутствием защитного эффекта варфарина. Патофизиологическая концепция о том, что варфарин может более эффективно справляться с выбросом тромбина при ОКС в отношении прямых ингибиторов тромбина [20], очень привлекательна и подчеркивается результатами ряда исследований [13,21], дающими достаточное объяснение мета-аналитическим результатам – увеличение риска развития ИМ при назначении дабигатрана. Параллельно группа экспертов [22] выступила с обоснованной критикой этих заключений, их замечания сводились к тому, что заранее определенные критерии ИМ были ошибочно заявлены в исследованиях, включенных в любой мета-анализ. Такой подход представляет собой смешанный фактор с точки зрения однородности и, в конечном счете, при выявлении результатов сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, повышение и отсутствие подъема сегмента ST являются двумя различными патофизиологическими образованиями. Следует учитывать, что отсутствие подъема сегмента ST часто может быть не связано с коронарным атеросклерозом. К сожалению, эта проблема не была точно определена в рандомизированных исследованиях с участием прямых ингибиторов тромбина.

В ранее опубликованных исследованиях утверждалось наличие прямой связи между приемом дабигатрана и увеличением риска развития ИМ. Такая связь, по мнению авторов этих работ, представлялась неоспоримой, и исследователи делали вывод, что клиницисты должны избегать назначения прямых ингибиторов тромбина. С другой стороны, эксперты настаивали на том, что такое утверждение основано на одностороннем подходе к анализу полученных результатов, и требуется более сбалансированный подход, основанный на тщательном обзоре текущих знаний, особенно, в отношении использования дабигатрана.

Прямые оральные антикоагулянты и антагонисты витамина К

В 2014 г. были опубликованы результаты обсервационного когортного исследования [23], проведенного Food and Drug Administration (FDA). Исследование проводилось в рамках текущей оценки безопасности даби-

гатрана и включало более 134 тысяч пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Анализ данных показал, что применение дабигатрана было связано со сниженным риском ишемического инсульта, внутричерепных кровоизлияний и смерти по сравнению с варфарином, а риск ИМ не повышался: число случаев на 100 пациенто-лет составило 1,57 и 1,69, соответственно (отношение рисков [OR] 0,92; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,78-1,08). Показатели, полученные для дабигатрана, основаны на совместном анализе данных для доз 75 и 150 мг.

Эксперты отметили, что новые данные о пациентах национальной программы Medicare представляли бо́льшую по объему и более «старую» популяцию по сравнению с популяциями, представленными в более ранних анализах, проведенных FDA. При этом в последнем анализе использовались более сложные аналитические методы для сбора и анализа событий, вызывающих интерес. Следует отметить, что результаты, полученные в последнем анализе FDA, во многом сопоставимы с результатами клинического исследования RE-LY, ставшего основой для утверждения дабигатрана как препарата для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП. Но, по мнению ряда исследователей [18], представленные результаты нельзя считать окончательными, поскольку корректировка риска в обсервационных исследованиях не может полностью объяснить различия между пациентами, которым, например, назначают ПОАК вместо варфарина. Кроме того, критике подвергалось и то обстоятельство, что в исследование включались только прежде не получавшие варфарин («наивные») пациенты. Известно, что при таком подходе увеличиваются тромботические события в первый месяц назначения варфарина из-за его особых фармакокинетических свойств [24], и при этом нивелируется разница между риском ИМ при приеме варфарина в сравнении с дабигатраном. Вместе с тем представляется, что при таком объеме пациентов и характере исследования важность влияния данных изменений можно рассматривать лишь как вариант добросовестных заблуждений.

В 2017 г. были опубликованы результаты повторного когортного исследования, проведенного по инициативе FDA [25]. Среди 25289 пациентов, начинающих терапию дабигатраном, и 25289 пациентов с сопоставимым баллом предрасположенности, начинающих терапию варфарином, частота ИМ у пациентов, получавших дабигатран, составляла 0,77 случая на 100 человеко-лет по сравнению с 0,43 случая на 100 человеко-лет у пациентов, получавших варфарин (OR 1,88; 95%ДИ 1,2-2,90). При анализе чувствительности с использованием различных подходов связь дабигатрана с инфарктом миокарда была меньше и статистически незначима по сравнению с использованием варфарина. В дополнительных анализах чувствительности с использованием

различных методов классификации лекарственного воздействия связь между использованием дабигатрана и инфарктом миокарда ослабевала (ОР 1,43; 95%ДИ 0,99-2,08). При анализе подгрупп получено значительное повышение риска у мужчин (ОР 2,09; 95%ДИ 1,17-3,64), но не у женщин. Также было отмечено увеличение риска у пациентов в возрасте от 75 до 84 лет (ОР 4,09; 95%ДИ 1,39-12,03) и в возрасте ≥ 85 лет (ОР 5,25; 95%ДИ 1,17-23,60), но доверительные интервалы были очень широкими. Авторы сделали вывод, что возможная связь между приемом дабигатрана и развитием ИМ требует дальнейшего изучения.

В проведенном исследовании представлены не все результаты данного анализа. Так, анализ чувствительности с использованием условно-аналитического подхода или метод сопоставления с переменным соотношением выявил отсутствие связи между развитием инфаркта миокарда и приемом дабигатрана (ОР 1,41; 95%ДИ 0,82-2,43). Следовательно, эти результаты позволяют говорить о неоднозначной интерпретации полученных данных.

Еще большая запутанность обсуждаемой проблемы возникла после публикации исследования [26], в котором были представлены результаты мета-анализов рандомизированных исследований, где оценивался риск острого ИМ на фоне приема трех антитромботических препаратов различных классов: аспирин, варфарин или ПОАК (ингибиторы факторов IIa и Xa). Были проанализированы данные 30146 пациентов, впервые начавших прием препаратов: ПОАК – 1266 (ривароксабан – 71,6%, дабигатран – 28,4%), варфарин – 13098, низкая доза аспирина – 15400, и 382 пациента получали различные комбинации препаратов. Средний возраст больных составил 72 года. Наблюдение за пациентами проводили в течение 1 года, если речь шла о ПОАК, и на протяжении 3 лет в случае приема варфарина и аспирина. Анализ показал, что:

- сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc была сравнима у пациентов различных групп; низкий риск (≤ 1) был у 25% пациентов, высокий риск (≥ 4) у 25-30% больных; у оставшихся пациентов сумма баллов составляла от 1 до 4.
- риск ИМ был повышен у лиц, получающих в настоящее время ПОАК, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин (скорректированный ОР 2,11; 95%ДИ 1,08-4,12).
- повышение риска ИМ отмечено на фоне приема аспирина при сравнении с варфарином (ОР 1,91; 95%ДИ 1,45-2,51).
- при анализе по подгруппам продемонстрировано, что у мужчин, получавших аспирин, риск увеличивался в 1,6 раза, тогда как у женщин – в 2,33 раза.

Авторы делают вывод, что результаты мета-анализов рандомизированных исследований свидетельствуют о

повышении риска ИМ у пациентов с ФП, получающих ПОАК в сравнении с пациентами, которые используют варфарин, добавляя, что необходимы дополнительные исследования из-за растущего использования ПОАК. Следует отметить, что размер выборки являлся значимым ограничением данного исследования – несмотря на то, что в него было включено более 30000 пациентов, только около 1200 принимали ривароксабан или дабигатран. Зарегистрировано всего 10 острых форм ИМ в группе, получавшей ПОАК. Следовательно, для оценки развития ИМ у пациентов, принимающих ривароксабан и дабигатран, в проведенном исследовании было недостаточно событий.

Впечатляющие результаты были получены в недавно проведенном мета-анализе обсервационных исследований [27], в котором оценивался риск ИМ или смертности у пациентов с ФП, получавших в клинической практике дабигатран или АВК. Из 539559 пациентов 17365 (3%) принимали дабигатран по 110 мг 2 р/сут, 150948 (28%) принимали дабигатран по 150 мг 2 р/сут, а 371246 (69%) – АВК. Скорректированный риск ИМ для дабигатрана 110 мг 2 р/сут в сравнении с АВК составлял ОР 0,71 (95%ДИ 0,47-1,07; $p=0,10$), для дабигатрана 150 мг 2 р/сут – ОР 0,82 (95%ДИ 0,71-0,96; $p=0,01$). При переходе с АВК на дабигатран 110 мг 2 р/сут – ОР 1,40 (95%ДИ 1,04-1,88; $p=0,03$), а на дабигатране 150 мг 2 р/сут – ОР 1,28 (95%ДИ 0,88-1,87; $p=0,19$). Риск смерти у пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 р/сут был ниже, и составлял ОР 0,79 (95% 0,65-0,96; $p=0,02$), а при дозе 150 мг 2 р/сут – ОР 0,65 (95%ДИ 0,57-0,73; $p<0,00001$) по сравнению с АВК. Авторы заключили, что использование дабигатрана 150 мг 2 р/сут у пациентов с ФП было связано с более низким риском ИМ по сравнению с АВК, и более высоким риском ИМ у пациентов, переходящих с АВК на дабигатран 110 мг 2 р/сут. Риск смерти был ниже у пациентов с ФП, получавших любую дозу дабигатрана по сравнению с АВК.

Убедительный ответ на вопрос о возможной связи применения дабигатрана с риском развития ИМ получен в исследовании, где был проведен комплексный поиск в различных официальных базах данных для РКИ, в которых сообщалось о случаях ИМ, и в базах данных общенациональных исследований, где сообщалось о скорректированном ОР при лечении дабигатраном [28]. Кумулятивный мета-анализ был проведен для оценки результатов в виде континуума, а анализ подгруппы был проведен на основе типа исследования, показаний, контроля и дозировки. В анализ включено 24 исследования, что составило 588047 пациентов (44856 в 14 РКИ и 543191 в 10 наблюдательных исследованиях), отвечающим критериям включения, среди которых 222352 (37,5%) пациентов получали дабигатран и 365695 (62,2%) получали плацебо, либо

другой пероральный антикоагулянт. По сравнению с контролем не было выявлено значительной связи между использованием дабигатрана и более высоким риском ИМ (ОР 0,97; 95%ДИ 0,87-1,06; I^2 для гетерогенности 26,3%, $p=0,089$). Результаты были сопоставимы между ключевыми подгруппами (показания, контроль и дозировка, p для взаимодействия $>0,05$ для каждой), за исключением типа исследования (РКИ или исследования базы данных, p для взаимодействия $=0,046$). Сделан вывод, что проведенный мета-анализ подтверждает низкий риск возникновения ИМ у пациентов, подвергшихся воздействию дабигатрана, что, по-видимому, подтверждено при объединении более 580000 пациентов из РКИ и реальных исследований.

Принципиально новым ответом о роли взаимосвязи дабигатрана и риска ИМ стали опубликованные результаты датского общенационального группового исследования (2013-2016 гг.) [29], в которое было включено 31739 пациентов с ФП (средний возраст 74 года, 47% женщин). При включении 8913 (28%) пациентов получали АВК, 8611 (27%) – апиксабан, 7377 (23%) – дабигатран и 6838 (22%) – ривароксабан. Кроме общепринятых критериев включения в критерии исключения входили пациенты с хронической болезнью почек, что гарантировало возможность обработки каждой группы. Первичный результат – госпитализации по поводу ИМ в течение 1-го года после начала пероральной антикоагулянтной терапии. Вторичный результат был комбинированным – ИМ или сердечно-сосудистая смертность.

Стандартизованный абсолютный однолетний риск ИМ варьировался от 1,1% до 1,2% для ПОАК и 1,6% для АВК. Не отмечено существенных различий при сравнении дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в риске развития ИМ. Каждый из ПОАК был связан со значимым снижением числа случаев ИМ по сравнению с варфарином. Стандартизованная абсолютная выживаемость пациентов без ИМ была самой высокой для дабигатрана и самой низкой для варфарина и ривароксабана. Для конечной точки (инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смертность) стандартизованный 1-летний риск был самым высоким для ривароксабана (9,04%), за которым следовали АВК (8,61%), апиксабан (6,25%) и дабигатран (5,75%). Ривароксабан имел численно более высокий риск исхода по сравнению с АВК (0,44%; $p=0,512$), который вырос до статистической значимости по сравнению с апиксабаном (2,79%; $p<0,001$) и дабигатраном (3,29%; $p<0,001$).

При анализе чувствительности были получены сходные результаты, учитывая более длительный период наблюдения продолжительностью 3 года, стратификацию по дозе ПОАК у пациентов с наличием ИБС в анамнезе и без таковой, наличие/отсутствие сопутствующей антитромбоцитарной терапии для комбинированной конечной точки ИМ и сердечно-сосудистой

смертности. Эти результаты также соответствуют результатам вторичного ретроспективного анализа результатов исследования RE LY.

По мнению экспертов [29], у данного исследования имеется несколько сильных сторон. Во-первых, оно является одним из наиболее крупных исследований в рамках реальной практики, где сравнивалось влияние ПОАК и варфарина на риск развития ИМ. Во-вторых, для анализа использовались тщательно обоснованные датские общенациональные регистры системы здравоохранения. В-третьих, в исследование были включены данные, полученные у последовательно включенных пациентов, многие из которых были бы исключены из рандомизированных исследований из-за наличия сопутствующей патологии и общей ослабленности. Следовательно, клиницисты могут иметь информацию в отношении влияния ПОАК на развитие ИМ у пациентов с наивысшим риском возникновения событий, являющихся клиническими конечными точками. В-четвертых, хотя данные являются наблюдательными, все расчеты были тщательно выверены, а результаты были полностью сопоставимы при всесторонне проведенном вторичном анализе и анализе чувствительности. Наконец, полученные результаты в отношении дабигатрана и риска ИМ соответствуют другим крупным наблюдательным исследованиям в рамках повседневной практики, проведенным в совокупности у более чем 200000 пациентов [13,30,31].

Дополнительные данные, освещающие эту проблему, были недавно представлены в исследовании MANAGE (Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery). В исследование было включено 1754 пациента (средний возраст 69,9 лет; ИМ в анамнезе у 12,9% пациентов) с повреждением миокарда после некардиологических хирургических вмешательств, получающих либо дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут, либо плацебо на срок до 2 лет. У больных с повреждением миокарда, обусловленным некардиальной хирургической операцией, прием дабигатрана 110 мг 2 р/сут приводил к снижению риска тяжелых осложнений (нефатальный ИМ, частота смерти от осложнений сосудистых заболеваний, негеморрагический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутация конечностей, венозные тромбозы с клиническими проявлениями) и, главное, в отсутствие риска тяжелых кровотечений [32]. Прием дабигатрана по 110 мг 2 р/сут может быть полезным (по мнению экспертов, не менее, чем у 8 млн взрослых лиц с повреждением миокарда, обусловленным хирургической операцией без вмешательства на сердце) для снижения риска тяжелых осложнений сосудистых заболеваний.

Заключение

Представленные результаты расширяют данные, полученные в наблюдательных исследованиях в рамках

реальной практики у пациентов с ФП, и предоставляют высококачественные доказательства в пользу того, что дабигатран эффективен в отношении профилактики ИМ и других сосудистых осложнений у лиц из группы высокого риска. Следовательно, учитывая доступную в настоящее время широкую, понятную и предсказуемую доказательную базу, практикующие врачи могут применять дабигатран у пациентов с ФП с большей уверенностью, в том числе, и у пациентов с ИБС в анамнезе или перенесенным ИМ.

References / Литература

1. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
2. Patel M., Mahaffey K., Garg J., et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-89. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
3. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
4. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907
5. 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/ehw128.
6. Banerjee A., Lane D.A., Torp-Pedersen C., et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nation-wide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:584-89. DOI:10.1160/TH11-11-0784.
7. Pisters R., Nieuwlaar R., Lane D., et al. Potential net clinical benefit of population-wide implementation of apixaban and dabigatran among European patients with atrial fibrillation. A modelling analysis from the Euro Heart Survey. *Thromb Haemost*. 2013;109:328-36. DOI:10.1160/TH12-08-0539.
8. Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107-14. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.11912.
9. Violi F., Soliman E.Z., Pignatelli P., Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003347. DOI:10.1161/JAHA.116.003347.
10. Krale V., Schneider K., Lang S., et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6:e24964. DOI:10.1371/journal.pone.0024964.
11. Lee C.J.Y., Pallisgaard J.L., Olesen J.B., et al. Antithrombotic therapy and first myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2901-9. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.033.
12. Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S., et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
13. Uchino K., Hernandez A.V. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:397-402. DOI:10.1001/archinternmed.2011.1666.
14. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
15. Douxfils J., Buckinx F., Mullier F., et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000515. DOI:10.1161/JAHA.113.000515.
16. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth F., et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2264-73. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020.

About the Authors:

Tatarsky B. Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of Clinical Arrhythmology Research Laboratory, Almazov National Research Medical Center

Natalia V. Kazennova – MD, PhD, Researcher, Clinical Arrhythmology Research Laboratory, Almazov National Research Medical Center

Napalkov D. Alexandrovich – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Конфликт интересов. Б.А. Татарский, Н.В. Казеннова – конфликт интересов отсутствует. Д.А. Напалков – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Pfizer.

Disclosures. B.A. Tatarsky – nothing to declare. N.V. Kazennova – nothing to declare. D.A. Napalkov – lectures and research work for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer and Pfizer.

17. O'Riordan M. Two new analyses link dabigatran to MI risk. *Medscape*. [cited by Jul 10, 2019]. Available from: www.medscape.com/viewarticle/807621.
18. Sipahi I., Celik S., Akyol A. Letter to the editor for «Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation» by Larsen et al. *Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):945-6. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020.
19. Artang R., Rome E., Nielsen J.D., Vidallet H.J. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1973-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.08.027.
20. Dale B., Eikelboom J.W., Weitz J.L., et al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(2):295-301. DOI:10.1007/s11239-012-0857-9.
21. Lip G.Y.H., Lane D.A. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med*. 2010;123(9):785-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2010.01.031.
22. Giglio A.F., Basile E., Santangeli P., et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran: Fact or fiction? *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014;15:19-26. DOI:10.1016/j.pan.2015.03.007.
23. FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. [cited by Jul 10, 2019]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm396470.htm>.
24. Nazarian R.M., Van Cott E.M., Zembowicz A., Duncan L.M. Warfarin-induced skin necrosis. *Am Acad Dermatol*. 2009;1:325-32. DOI:10.1016/j.jaad.2008.12.039.
25. Go A.S., Singer D.E., Toh S., et al. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(12):845-854. DOI:10.7326/M16-1157
26. Stolk L.M., de Vries F., Ebbelaar C., et al. Risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation using vitamin K antagonists, aspirin or direct acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1835-43. DOI:10.1111/bcp.13264.
27. Darwiche W., Bejan-Angoulvant T., Angoulvant D., et al. Risk of myocardial infarction and death in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists Meta-analysis of observational analyses. *Thromb Haemost*. 2016;116:1150-8. DOI:10.1160/TH16-06-0483.
28. Wei A.H., Gu Z.C., Zhang C., et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: fact or fiction? A critical meta-analysis of over 580000 patients from integrating randomized controlled trials and real-world studies. *Int J Cardiol*. 2018;267:1-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.05.048.
29. Lee C.J.Y., Gerds T.A., Carlson N., et al. Risk of myocardial infarction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:17-26. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.036.
30. Lauffenberger J.C., Farley J.F., Gehl A.K., et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001798. DOI:10.1161/JAHA.115.001798.
31. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
32. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;39:2325-34. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30832-8.

Сведения об авторах:

Татарский Борис Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательской лабораторией клинической аритмологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Казеннова Наталья Владимировна – к.м.н., н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательства пользы и возможность применения в российской реальности

Дарига Уайдинична Акашева*, Оксана Михайловна Драпкина

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

В концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний нерациональное, нездоровое питание занимает одно из главных мест. Оно способствует развитию в организме человека «алиментарно-зависимых» факторов риска и состояний: избыточной массы тела/ожирения, гипергликемии, повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии. Это ведет к высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Предлагались различные способы рационализации и оздоровления питания, но первенство в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в течение последних десятилетий устойчиво принадлежит средиземноморской диете. История возникновения, основные ее компоненты, а также исследования, в которых была доказана польза средиземноморской диеты, стали предметом данного обзора литературы. Кроме того, выносятся для обсуждения вопросы адаптации средиземноморской диеты к российской действительности.

Ключевые слова: средиземноморская диета, здоровый образ жизни, пищевая пирамида, оливковое масло холодного отжима.

Для цитирования: Акашева Д.У., Драпкина О.М. Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательства пользы и возможность применения в российской реальности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):307-316. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-03

Mediterranean Diet: Origin History, Main Components, Evidence of Benefits and Feasibility to Adapt to the Russian Reality

Dariga U. Akasheva*, Oxana M. Drapkina

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

An unhealthy diet takes the lead in the concept of cardiovascular risk factors. It contributes to the development of "alimentary-dependent" risk factors and conditions: overweight/obesity, hyperglycemia, high blood pressure and hypercholesterolemia. This leads to high cardiovascular morbidity and mortality. Many ways to rationalize and improve nutrition have been suggested. But the supremacy in prevention of cardiovascular diseases over the past decades steadily belongs to the Mediterranean diet. The history of origin, its main components, as well as the studies in which its usefulness has been proven, became the subject of this review. In addition, issues of adaptation of the Mediterranean diet to the Russian reality are submitted for discussion.

Keywords: Mediterranean diet, healthy lifestyle, food pyramid, cold-pressed olive oil.

For citation: Akasheva D.U., Drapkina O.M. Mediterranean Diet: Origin History, Main Components, Evidence of Benefits and Feasibility to Adapt to the Russian Reality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):307-316. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-03

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dariga-akasheva@yandex.ru

История средиземноморской диеты

Истоки средиземноморской диеты (СрД) теряются в далеких античных временах и связаны, главным образом, с географическим местом ее возникновения. Оно уникально – это бассейн Средиземного моря, который историки по праву называют колыбелью цивилизации. Здесь, на берегах Средиземного моря, в долине Нила и великих рек Тигра и Евфрата зародилась будущая западная цивилизация. Именно в этих странах, окружающих Средиземное море, происходило становление СрД. Здесь в изобилии росли оливковые деревья, фрукты и овощи в силу мягкого климата были всесезонными, а рыба являлась одним из основных компонентов рациона, так как рыболовством занималось большинство населения.

Культура и привычки питания шумеров, ассирийцев, вавилонян, критян, финикийцев, древних греков, римлян развивались с давних времен и дошли до наших дней, сохраняя свою уникальность, связанную с богатейшей историей и благодатным географическим расположением. Взаимодействия различных групп населения средиземноморских стран на протяжении тысячелетий происходили в различных сферах и, естественно, включали обмен продуктами питания и формировали модели питания. Нынешние образцы питания людей в этом регионе отражают эту общую историю [1].

Итак, появление СрД относят к началу девятого тысячелетия до нашей эры [2]. Данные археологических раскопок указывают на особенности питания с употреблением большого количества злаков и бобовых овощей [3,4]. Эти зерновые и бобовые культуры выращивались в районах Сирии, Палестины и Южной

Received/Поступила: 29.07.2019

Accepted/Принята в печать: 31.07.2019

Турции. Тогда же были одомашнены свиньи, овцы и крупный рогатый скот. В начале 6000-4000 гг. до н.э. эти продукты распространились в Грецию и южные регионы Италии и Испании [4]. Употребление оливок, инжира и винограда существовало с четвертого тысячелетия до н.э., а в первом тысячелетии до н.э. греки и финикийцы распространили эти продукты в другие регионы Средиземноморья. Оливки, пшеница и виноград на берегах Средиземного моря появились везде к середине первого тысячелетия до н.э. и стали визитной карточкой СрД. Оливковое масло использовалось тогда как кулинарный жир, намазка на хлеб или в супах, а также в качестве мыла, лекарства и смазки [3].

Для карфагенян и финикийцев, другой развитой цивилизации в южной части Средиземного моря, основной пищей были злаки: хлеб, каши, печенье. Были доступны и потреблялись в свежем или сушеном виде многочисленные фрукты, а также миндаль и фисташковые орехи. Домашний скот разводили для получения молока и молочных продуктов, практически не используя в качестве мяса. Раскопки также свидетельствуют о потреблении карфагенянами рыбы, моллюсков и ракообразных [3].

Позднее, в период Римской Империи (между VII и III веками до н. э.), структура питания изменилась. Римляне модернизировали сельское хозяйство и распространили ирригационную систему в некоторые регионы Римской Африки, превратив их в «хлебную корзину» полуострова. В состав этих стран вошли разгромленный Карфаген в Тунисе, Алжир и Ливия. Римляне также распространили различные овощи, включая лук, лук порей, салат латук, морковь, спаржу, бобовые и фрукты (яблоки, груши и сливы), а также фрукты из Китая и Индии – персики и абрикосы. Римская колонизация сыграла значительную роль в становлении СрД, так как более 750 лет Империя занимала эту благодатную территорию [4].

В VII веке н.э. вдоль побережья Северной Африки и в Испанию распространились арабы. Они изобрели новые методы ведения сельского хозяйства и ввели новые продукты питания, включая шпинат, мангольд, мальву, баклажаны из Индии и округ (бамию) из Эфиопии [4]. Арабы также ввели рис, сахарный тростник и сладкие апельсины из Китая и Индии, позднее эти культуры появились в Италии и Испании [4]. Производство вина было сокращено из-за религиозных устоев арабов, которые потребляли только фрукты и неферментированный виноградный сок. Возделывание ароматических, лекарственных и красящих растений, таких как тмин и анис, увеличилось, как и потребление фиников. С открытием Америки андалузские торговцы в XVII веке ввезли новые культуры: из Португалии пришел картофель, из Турции – кукуруза, из Италии – помидоры и перец [3].

Древняя история возникновения СрД более-менее понятна, но как эта диета дошла до наших дней? Открытие ее пользы для здоровья приписывается американскому ученому А. Keys из школы питания Миннесотского университета. В 50-х годах прошлого столетия он был поражен феноменом, которому не мог сначала найти объяснения. Бедное население маленьких городков Южной Италии, вопреки всем прогнозам, оказалось гораздо более здоровым, чем состоятельные граждане Нью-Йорка, либо их родственники, эмигрировавшие в предыдущие десятилетия в Соединенные Штаты. Была высказана гипотеза, что причиной тому служит еда [1].

В 1952 г. А. Keys начал серию работ, известных как «Исследование семи стран», чтобы изучить взаимосвязь между питанием и здоровьем в Италии, Греции, США, Японии, Финляндии, Нидерландах и Югославии. Это исследование длилось почти три десятилетия и включало около 12000 мужчин в возрасте 40-59 лет. Полученные результаты свидетельствовали о наличии тесной связи между едой и уровнем холестерина в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), при этом распространенность ССЗ была ниже при питании с низким потреблением насыщенных жиров [5].

С тех пор режим питания в Средиземноморском регионе, состоящий в основном из овощей, фруктов, бобовых и орехов с низким уровнем потребления мяса, вызывает неослабевающий интерес среди исследователей к его положительному воздействию на состояние здоровья, включая снижение смертности от ССЗ.

Основные компоненты средиземноморской диеты

Понятие СрД не регламентировано определенным перечнем продуктов. Не существует единой СрД: кухня греков отличается от итальянской, как французская от испанской, но есть единые принципы, которые наглядно отображаются в так называемой пирамиде здорового питания.

Первая пищевая пирамида была опубликована Министерством сельского хозяйства США в 1992 г. На ее основе в 1993 г. группа экспертов по вопросам питания и здоровья из Гарвардской школы общественного здоровья (Oldways, Бостон) под руководством американского диетолога W.C. Willett совместно с ВОЗ разработали пирамиду средиземноморской модели питания [6]. Пирамида отражала выбор полезных продуктов питания, а не рекомендации. Она указывала на частоту потребления определенных групп продуктов питания, учитывая их разнообразие в разных регионах. Ширина каждого сектора пирамиды отображала суточную норму потребления продуктов и визуально демонстрировала их общее соотношение.

В основании пирамиды находятся продукты, составляющие основной рацион питания и потребляющиеся ежедневно, а вершина включает продукты, употребление которых рекомендовано сократить. Главными принципами пирамиды являются пропорциональность, то есть нужное количество в граммах («порция») продуктов для каждой группы в качестве единицы измерения, и разнообразие, то есть выбор различных продуктов в пределах одной группы. Кроме того, фундаментом пищевой пирамиды является физическая активность. Вид физических нагрузок может быть любой, но предпочтение отдается аэробным упражнениям средней интенсивности, так как пирамида рассчитана на широкие слои населения.

Пищевая пирамида имеет множество модификаций. В 2010 г. международные эксперты в области питания, антропологии, социологии и сельского хозяйства представили согласованную позицию по новому пересмотренному представлению пирамиды СрД. Новая пирамида обеспечивала ключевые подходы к выбору продуктов питания – их количеству и качеству, указывая частоту потребления порций основных групп продуктов питания. Большое разнообразие продуктов в рационе сводило к минимуму возможность дефицита того или иного питательного вещества, а адекватность частоты и количественных показателей в ежедневном рационе делало его здоровым [7].

Традиционная СрД эволюционировала, чтобы соответствовать современному образу жизни, при этом сохранив основные принципы ее строения. Растительные продукты располагаются в основании пирамиды, они обеспечивают ключевые питательные и защитные вещества, поэтому их следует употреблять в больших пропорциях и с высокой частотой. Продукты, находящиеся на верхних уровнях, богатые сахаром и жирами, например, животного происхождения, следует употреблять умеренно и оставлять для редких случаев. Пирамида устанавливает диетические рекомендации по ежедневному, еженедельному и редкому потреблению продуктов, следование которым отражает суть здорового и сбалансированного питания [7].

Рекомендации для ежедневного следования предполагают, что каждый прием пищи должен содержать три основных элемента: злаки (предпочтительнее цельное зерно) – одна или две порции в виде хлеба, макарон, риса, кускуса и пр.; овощи – ≥ 2 порций, как минимум, одна из них в сыром виде; фрукты – одна или две порции, выбираемые как самый частый десерт.

Среди молочной продукции предпочтение отдается йогурту, нежирному сыру и другим кисломолочным продуктам. Оливковое масло находится в центре пирамиды как основной источник пищевых жиров, оно обеспечивает таким типом жира (моносенасыщенными

жирными кислотами), который может снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Оливковые масла «extra virgin» и «virgin» – наименее обработанные формы – содержат самые высокие уровни защитных растительных соединений, обладающих антиоксидантным действием.

Специи, травы, чеснок и лук – хороший способ внести разнообразие во вкусовые качества еды и способствовать уменьшению добавления соли. Оливки, орехи и семена являются хорошими источниками здоровых липидов, протеинов, витаминов, минералов и клетчатки, так, горсть орехов может стать здоровым перекусом. Суточное потребление воды должно составлять около 1,5-2,0 литров, оно может меняться в зависимости от возраста, физической активности, личных обстоятельств и погодных условий. Рекомендуется умеренное потребление вина во время еды в соответствии с религиозными и социальными убеждениями [7].

Еженедельно рекомендуется употребление различных белков растительного и животного происхождения. Рыба (две или более порций), моллюски, белое мясо (две порции) и яйца (от двух до четырех порций) являются хорошими источниками животного белка. Мясо не исключается, но отдается предпочтение курице, кролику и индейке. Говядину или красное мясо следует есть всего лишь несколько раз в месяц.

В вершине пирамиды представлены сладости, нездоровые жиры (в том числе «внедомашняя» выпечка) и подслащенные напитки, которые следует употреблять в небольших количествах и оставлять для редких особых случаев.

Наряду с рекомендациями в отношении питания одним из нововведений пирамиды явилось включение в нее элементов образа жизни и культуры с целью получения максимальной пользы от СрД. Один из них – умеренность, в соответствии с которой размеры порций должны основываться на бережливости и адаптации энергетических потребностей к городскому оседлому образу жизни [7].

Другим немаловажным аспектом социальной и культурной ценности еды создатели данной версии пищевой пирамиды считали «социализацию» (социальную поддержку и чувство общности) с привнесением элемента праздничности не только в процесс потребления еды, но и ее приготовления в компании семьи, друзей и близких людей [7]. Можно только с сожалением отметить, что в северных странах, в том числе, и в России, в отличие от средиземноморских регионов, практически утеряны традиции регулярных совместных семейных и дружеских угощений и застолий.

В качестве основного дополнения к диете для балансировки потребления энергии, поддержания здоровой массы тела и многих других преимуществ для

здоровья – умеренная физическая активность (не менее 30 мин в течение дня), кроме того, неотъемлемой частью здорового и сбалансированного образа жизни является отдых.

Таким образом, представленная пирамида является результатом международного консенсуса и базируется на последних научных данных о питании и здоровье, опубликованных в сотнях научных статей за последние десятилетия. Она способствует продвижению средиземноморского рациона питания и может быть адаптирована к конкретным реалиям каждой страны и региона [7].

Доказательства пользы применения средиземноморской диеты

Со времени «открытия» СрД американским диетологом А. Кей и создания W.C. Willett на ее основе «пищевой пирамиды» многие исследования продемонстрировали ее пользу в первичной [8,9], а также вторичной профилактике ССЗ (The Lyon Diet Heart Study) [10]. В систематическом обзоре A. Mente с соавт. СрД была признана моделью питания, обеспечивающей защиту от ишемической болезни сердца [11].

Клинические исследования на небольших выборках выявили механизмы, объясняющие оздоровительные эффекты этой пищи [12-14]. Так, K. Esposito и др. рандомизировали 180 лиц с метаболическим синдромом на 2 группы по типу питания: СрД или «жесткая» низко-жировая диета (группа контроля). Они продемонстрировали, что в первой группе в течение 2,5 лет произошло более значимое снижение массы тела, чем в контрольной: на 4 кг и 1,2 кг, соответственно. Кроме того, у пациентов на СрД улучшились показатели эндотелиальной функции сосудов и статистически значимо снизились маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6, IL-17, IL-18) и инсулинорезистентности [12].

Первым крупным многоцентровым рандомизированным исследованием с параллельными группами по изучению эффективности СрД в первичной сердечно-сосудистой профилактике стал PREDIMED (Prevención con Dieta Mediteranian, Испания). В это исследование в 2003 г. было включено 7447 участников в возрасте 55-80 лет (57% женщин) без ССЗ, но с высоким риском их развития. К последнему относили сахарный диабет 2 типа (СД2) или наличие, по крайней мере, трех факторов риска из перечисленных: курение, артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина ЛПНП, сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), избыточная масса тела/ожирение и семейный анамнез ишемической болезни сердца в раннем возрасте.

По типу диеты эти люди были рандомизированы на три группы: СрД с добавлением оливкового масла

первого холодного отжима («extra virgin»), СрД с дополнительной смесью орехов и контрольная – с ограничением потребления жиров. Никто в исследовании не получал рекомендаций по уменьшению общей калорийности еды или увеличения физической активности. Участники ежеквартально проходили индивидуальные и групповые образовательные занятия, а также получали бесплатно, в зависимости от групповой принадлежности, оливковое масло «extra virgin», смесь орехов или небольшие непродовольственные подарки. Первичной комбинированной конечной точкой была частота основных сердечно-сосудистых событий: инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин. По результатам промежуточного анализа исследование было прекращено после медианы наблюдения 4,8 года.

Первичное конечное событие произошло у 288 участников: у 96 – в группе СрД+оливковое масло «extra virgin», у 83 – СрД+орехи и у 109 – в контрольной группе. Отношения шансов (ОШ) были 0,70 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,54-0,92) и 0,72 (95% ДИ 0,54-0,96) для двух исследуемых групп по сравнению с контрольной, соответственно. При оценке достижения отдельных компонентов комбинированной конечной точки СрД снизила риск инсультов на 39%, но статистически значимо не повлияла на частоту инфарктов миокарда, а также на смерть от всех причин. Анализ по подгруппам пациентов показал, что лучшими «ответчиками» на СрД были люди с артериальной гипертензией, дислипидемией и ожирением [15].

Кроме основного исследования были также опубликованы результаты нескольких дополнительных исследований PREDIMED. Так, в однолетнем наблюдении 1224 участников исследования было продемонстрировано, что в группе СрД+орехи произошло статистически значимое снижение распространенности метаболического синдрома на 13,7%. В двух других группах достоверного снижения не было, что позволило авторам сделать вывод о том, что данный тип диеты может привести к регрессу метаболического синдрома [16]. Четырехлетний риск развития СД2 у 418 пациентов без исходного диабета был на 52% ниже в обеих группах СрД по сравнению с контрольной [17].

В 2018 г. появилась публикация с пересмотренными данными исследования PREDIMED: первичные результаты были отозваны в связи с выявленными протокольными нарушениями (1588 участников были включены без рандомизации). Однако повторный анализ с пересчетом данных оставшихся участников практически не изменил выводов исследования: частота развития первичных конечных точек была ниже в обеих группах СрД в сравнении с контрольной низко-жировой диетой, ОШ составило для СрД+оливковое

масло «extra virgin» 0,69 (95%ДИ 0,53-0,91) и для СрД+орехи – 0,72 (95%ДИ 0,54-0,95) [18].

Таким образом, исследование PREDIMED показало, что СрД без ограничения общей калорийности пищи, с добавками в виде оливкового масла холодного отжима или орехов, привела к значительному снижению риска ССЗ у людей с высоким риском их развития.

В настоящее время получены довольно многочисленные данные о роли СрД в профилактике ССЗ. Но их обобщение сталкивается с серьезными проблемами, такими как большая неоднородность не только диетических рекомендаций с многообразием пищевых компонентов, но и дизайна самих исследований. Кроме того, остается нерешенным вопрос приверженности СрД, точнее ее оценки. С этой целью в настоящее время применяют различные опросники (шкалы).

Так, F. Sofi и соавт., добавив к своему предыдущему мета-анализу [8] 18 исследований, обновили его, увеличив количество исследованной популяции до 4172412 людей. Они предложили шкалу оценки приверженности СрД, основанную на литературных данных. Она включила в себя от 0 до 18 баллов (минимальная и максимальная приверженность), а также три различные категории потребления для каждой группы продуктов питания, составляющих СрД. Увеличение приверженности СрД по их шкале привело к значительному снижению общей смертности, а также риска сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний [19]. В другом обзоре было предложено 22 показателя количественной оценки приверженности СрД [20].

Наиболее часто используемой стала 10-балльная шкала приверженности СрД, предложенная в 2003 г. А. Trichopoulou с соавт. и валидизированная ими в популяционном греческом исследовании. Диапазон баллов в этой шкале составляет от 0 до 9, при этом 4 и более баллов свидетельствуют о хорошей приверженности СрД, так как были ассоциированы с положительным влиянием данной диеты на здоровье [21]. Все перечисленные исследования, посвященные этой проблеме, пришли к единому, вполне ожидаемому выводу: чем выше приверженность СрД, тем больше пользы от ее соблюдения.

Систематический обзор научной литературы баз данных PubMed, MEDLINE, Национальной библиотеки медицины США (Бетезда) показал связь между приверженностью СрД и снижением риска развития «*cardiodiabetes*». Этот термин (не совсем благозвучный в переводе на русский язык – «кардиодиажирение») в нашей литературе, в отличие от англоязычной, не применяется. Тем не менее, следует признать, что он довольно точно подтверждает известные взаимосвязи между ССЗ, СД2, ожирением и метаболическим синдромом [22]. В данном обзоре из 37 эпидемиологи-

ческих и клинических исследований 33 представили убедительные доказательства положительной роли СрД в первичной профилактике *cardiodiabetes* [23].

Довольно «критический» обзор был основан на анализе баз данных Ovid MEDLINE, CINAHL и Cochrane Library с 1990 по 2016 гг. В нем авторы сразу обозначили ограничения существующих на сегодня данных по изучению вопроса о влиянии СрД на здоровье. Во-первых, это немногочисленность и неоднородность исследований в определениях и компонентах диеты, во-вторых, низкий или недостаточный уровень доказанности результатов, полученных в них. Тем не менее, авторы обзора пришли к выводу, что данные нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о том, что СрД без ограничения потребления жиров может быть ассоциирована со снижением частоты ССЗ, рака молочной железы и СД2 по сравнению с любой другой диетой, не влияя на смертность от всех причин [24].

В другом обзоре были обобщены основные результаты проспективного когортного исследования SUN (*Seguimiento Universidad de Navarra*), ориентированного на изучение взаимосвязи приверженности СрД с риском основных хронических заболеваний. В нем приняли участие с 1999 г. по февраль 2018 г. 22786 выпускников испанских университетов. Данные о соблюдении диеты, образе жизни и клинической диагностике собирались на базовом уровне и впоследствии – каждые два года. Анализ 21 публикации, посвященной исследованию SUN с 18-летним наблюдением этой многочисленной когорты, предоставил убедительные доказательства того, что высокая приверженность СрД связана со снижением смертности от всех причин, а также заболеваемости фатальными и нефатальными ССЗ, СД2, метаболическим синдромом, депрессией, когнитивными нарушениями и нефролитиазом. Было высказано предположение, что СрД может повысить фертильность.

Следует признать, что данное исследование имело некоторые ограничения. Когорта в SUN – выпускники вузов – не являлась репрезентативной для населения Испании в целом, прежде всего, по возрасту. Действительно, молодой возраст когорты заведомо уменьшал число новых случаев хронических заболеваний/смертей, что могло ограничить статистические возможности исследования. Но, с другой стороны, поголовное высшее образование участников могло повысить их мотивированность, обеспечившую высокий уровень удержания в когорте (91%), а также гарантировать аккуратность в заполнении анкет и опросников, позволившую избежать путаницы, связанной с социальными факторами [25].

Первый систематический обзор литературы, посвященный вопросу влияния СрД на когнитивные

функции, показал, что на эту тему на сегодняшний день опубликовано только 5 РКИ (1888 участников), самое крупное из которых – вторичный анализ исследования PREDIMED (1487 участников). Из 9 электронных баз данных (до декабря 2017 г.) было отобрано по первому ключевому слову 6385 статей, из которых подходящими оказались всего 9 статей. Разнородность диеты и дизайна исследований исключила возможность проведения мета-анализа. Однако анализ исследований по отдельности, все-таки, показал положительное влияние СрД на когнитивные функции с большим разбросом степени эффективности – от малой (0,32) до большой (1,66) [26], причем, наиболее убедительные результаты продемонстрировал PREDIMED [27]. Таким образом, твердых доказательств положительного влияния СрД на когнитивную функцию в представленном обзоре не было получено из-за недостаточности литературы. Тем не менее, положительные результаты самого большого и надежного на сегодня исследования (PREDIMED) указали на необходимость проведения дальнейших хорошо продуманных исследований [26].

В этот обзор не вошло совсем недавнее исследование, в котором участвовали 127 пожилых людей без когнитивных расстройств и депрессии. Из них было отобрано 82 участника (средний возраст 68,8 лет, 50% женщин), сумевших пройти полное надлежащее обследование [28], которое заключалось в диетической оценке (по опроснику), всестороннем нейropsychологическом обследовании и нейровизуализирующей диагностике с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В двух последних обследованиях выделялись два фенотипа: нейropsychологический – по выполнению опросника L&M («learning and memory» – обучение и память) и нейровизуализирующий – по объему зубчатых извилин гиппокампа на основании данных МРТ. Сравнивались две группы – с высокой и низкой приверженностью СрД – и изучались ассоциации последних с указанными нейрофенотипами. В результате получилось, что пожилые люди с высокой приверженностью СрД имели более высокий когнитивный статус (лучшее выполнение L&M) и больший объем зубчатых извилин гиппокампа (по МРТ) после поправки на возраст, пол, образование, индекс массы тела и предполагаемый калораж еды. Выявлена была корреляция между показателями когнитивной функции и объемными параметрами зубчатой извилины, что подтвердило мнение о том, что изменения этих фенотипов могут служить предвестниками болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [29-32].

Возможности данного одномоментного исследования не правомочны устанавливать причинно-следственные связи, тем не менее, объяснение механизмов

полученных корреляций можно найти в литературе. Было предположено, что СрД способствует когнитивному здоровью мозга через противовоспалительные и антиоксидантные свойства компонентов этой диеты, которые улучшают метаболический и/или сосудистый статус [18,26-28] и, в конечном счете, защищают от развития нейродегенеративных процессов, в частности, болезни Альцгеймера, входящей в первую десятку причин смерти в развитых странах [30].

Другой систематический обзор был посвящен фактору активации тромбоцитов (platelet-activating factor – PAF) в связи со СрД [33]. Фактор активации тромбоцитов (PAF) – мощный эндогенный фосфолипидный медиатор воспаления участвует в патогенезе большинства хронических заболеваний, включая ССЗ. Метаболизм и действие PAF редко изучались в связи с диетической моделью СрД, настоящий систематический обзор обобщил и представил результаты эпидемиологических и интервенционных исследований у человека, в которых исследовались взаимосвязи PAF и СрД (17 статей). Предварительные результаты свидетельствовали о том, что основные компоненты СрД (злаки, бобовые, овощи, рыба и вино) могут благоприятно модулировать провоспалительные эффекты PAF и регулировать его метаболизм. Авторы пришли к вполне логичному выводу: необходимы более крупные, хорошо контролируемые исследования для того, чтобы подтвердить профилактическую роль СрД посредством ослабления эффектов PAF в развитии ССЗ [33].

A. Tsoupras и др. также изучали посредническую роль PAF в механизмах благотворного влияния СрД на риск ССЗ. «Воспаление, а не холестерин, является причиной хронических болезней», так они назвали свой обзор литературы, и начали его с утверждения о том, что роль пищевого холестерина и его уровня в сыворотке крови в развитии хронических заболеваний «демонизирована». Опираясь на данные проведенных исследований (246 источников литературы), авторы аргументировано представили воспалительную парадигму развития ССЗ. Именно воспаление, вызванное рядом факторов (цитокины, окислительный стресс и тромбоцито-активирующий фактор (PAF) со связанным с ним воспалительным каскадом), приводит к развитию ССЗ, а не холестерин. Авторы призвали сместить внимание с «таргетирования» холестерина на эффективные подходы в борьбе с воспалением как на более перспективные терапевтические цели для профилактики и лечения ССЗ. Приверженность диетическим моделям, таким как СрД, влияет не только и не столько на уменьшение уровня ЛПНП и повышение ЛПВП в крови, но обеспечивает лучшую стабильность против окисления и воспаления благодаря своим плейотропным эффектам. Микрокомпоненты, присутствующие в продуктах

питания СрД, например, полярные липиды и витамины, благотворно влияют на уровень, активность и метаболизм ключевых медиаторов воспаления, включая PAF. Ключ к долголетию и профилактике хронических заболеваний, в том числе, ССЗ – не в снижении уровня пищевого или сывороточного холестерина, а в контроле системного воспаления, деятельности PAF и других медиаторов воспаления через диету, физическую активность и здоровый образ жизни в целом [34].

Серьезной попыткой обобщения существующей на сегодня литературы по изучению значения СрД стали две недавние публикации. Они были представлены в виде «зонтичных» обзоров (umbrella review) подобных исследований. Дизайн таких «сверхобзоров», по сути, представляет собой обзор имеющихся систематических обзоров и/или мета-анализов. Их задача – обеспечить всестороннее и систематическое изучение научной литературы, доступной для конкретной темы исследования [35]. Авторы предлагаемого обзора поставили перед собой цель обобщить имеющиеся данные существующих мета-анализов по влиянию СрД на клинические исходы, дать оценку достоверности и силе полученных результатов, а также степени потенциальных предвзятостей и неоднородностей в исследованиях [36].

Всего была выбрана 1231 статья: из них после скрининга названий и абстрактов авторы исключили 1135 статей. После полного прочтения оставшихся 96 статей 71 была исключена. В итоге 25 статей дали информацию о 140 различных мета-анализах.

Эта работа явилась первым «зонтичным» обзором, который оценивал связь между приверженностью СрД и 37 различными показателями здоровья, включая общую смертность, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, когнитивные расстройства, метаболические нарушения, а также воспалительные маркеры. В этот обзор было включено 12800000 человек из 29 мета-анализов, в том числе, 13 наблюдательных и 16 РКИ. Большая часть мета-анализов касалась ССЗ и метаболических нарушений.

Большинство сводных оценок подтвердили мнение о том, что более строгое соблюдение СрД способствовало снижению риска хронических заболеваний и общей смертности. Кроме того, мета-анализ РКИ показал, что лица, которые придерживались СрД, по сравнению с группой контрольной диеты имели лучшие антропометрические, метаболические и воспалительные параметры сердечно-сосудистого риска.

Полученные выводы по мета-анализам как обсервационных исследований, так и РКИ показали высокую степень их статистической значимости ($p=0,001$), а также большие размеры изученной популяции и незначительную неоднородность между исследованиями.

Этот всеобъемлющий обзор показал, что на сегодня научная литература имеет убедительные доказательства

снижения общей смертности, риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, диабета и общей заболеваемости раком (при отсутствии данных по отдельным видам) на фоне соблюдения СрД. Тем не менее, авторы статьи подчеркивают, что полученные результаты должны толковаться с осторожностью, поскольку качество мета-анализа напрямую зависит от качества включенных в него исследований, а последнее, как показал обзор, не всегда находилось на должном уровне. Для подтверждения настоящих выводов необходимы дальнейшие и более продуманные исследования. Будущие исследования должны быть однородными по дизайну, методам оценки рациона питания, а также достаточно мощными для получения клинических исходов [36].

Другой «зонтичный» обзор 27 мета-анализов, основанных на 70 исследованиях из 14 публикаций, также показал обратную связь между приверженностью СрД и риском основных хронических заболеваний (ССЗ, СД2, рак и когнитивные нарушения). В нем тоже ставилась цель оценить качество и достоверность доказательств полученных данных. Для этого авторы применили шкалу Nutriscore (10 баллов, 4 категории – высокая, умеренная, низкая и очень низкая), с помощью которой оценивали качество и уровень доказанности результатов мета-анализов РКИ и когортных исследований в области питания [37]. Согласно этой шкале результаты данного обзора получили невысокую оценку – от низкой до умеренной. Кроме того, в обзоре была отмечена неоднородность в оценке приверженности СрД: использовалось 34 индекса. В такой неоднородности исследований авторы сумели выделить два оценочных типа диетической приверженности: шкалу А. Trichopoulou [21] как самую часто используемую и другую – альтернативную. Сравнение этих двух типов шкал не показало достоверной разницы ($p>0,10$) в анализе взаимосвязей СрД с исходами. Таким образом, и второй «зонтичный» обзор пришел к выводу о том, что будущие хорошо спланированные исследования (с пожеланием единообразия в определениях) позволят нам уверенно подтвердить парадигму благотворного влияния СрД на риск и развитие хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые [38].

Как адаптировать средиземноморскую диету к Российской реальности?

Каждый, кто хоть раз побывал в Средиземноморье, никогда не забудет вкуса и запаха еды, приготовленной из продуктов, выращенных на этой благодатной земле, которая совсем не похожа на российскую, с одной стороны – географическими, климатическими и экономическими условиями, с другой – выработанными веками традициями и привычками питания.

Россия отличается низким потреблением овощей и фруктов, и, несмотря на их доступность сегодня, в отличие от советских времен, количество растительной пищи в рационе россиян остается недостаточным в течение всего года. Разве что картофель продолжает быть самым популярным овощем, но далеко не самым полезным, особенно в том количестве, в котором его привыкли потреблять. Хлеб по-прежнему – основа питания, но его качество не отвечает стандартам СрД, что касается молочных продуктов, то наиболее полезные кисломолочные (натуральные йогурты, нежирные сорта сыров) не входят в основной выбор российских жителей. Продвигаясь вверх по традиционной пирамиде СрД, следует отметить, что мясу отдается предпочтение (в ущерб рыбе и морепродуктам), особенно его бесполезным производным (колбасам и сосискам), также и сладости занимают непозволительно большую часть рациона российского жителя. Таким образом, питание россиян никак нельзя назвать здоровым. Но как изменить его, как приблизиться к полезной СрД?

Международные эксперты, представляя обновленный вариант пищевой пирамиды СрД, декларировали не только развитие ее основ в Средиземноморье, но также необходимость адаптации этого образца питания к конкретным реалиям каждой страны и региона земного шара [7]. Статья М.А. Martínez-González с соавт. посвящена возможностям «переноса» СрД на «несредиземноморские» страны. Она была предварена мета-анализом проспективных клинических исследований (электронный поиск публикаций PubMed, Embase, Google Scholar и Web of Science до мая 2017 г.), который показал сильную обратную взаимосвязь между высокой приверженностью СрД и частотой серьезных сердечно-сосудистых событий [39].

Доказав в очередной раз с помощью этого мета-анализа «необходимость перехода на СрД», авторы статьи стали рассуждать, как это выполнить практически, выбрав в качестве «несредиземноморской» страны США. Переход на СрД, по их мнению, возможен, но требует значительных стратегических изменений в подходах к питанию на всех уровнях общественного здравоохранения. В этом направлении в США уже предприняты некоторые шаги: национальные диетические рекомендации 2016 г. в качестве альтернативного здорового питания предлагают средиземноморский образец. Гарвардская школа общественного здравоохранения (Oldways) с давней историей пропаганды СрД (первые пищевые пирамиды), и другие учреждения предлагают практические ресурсы для применения традиционной СрД в американских условиях: кулинарные книги, блоги и новостные статьи. Рестораны, несколько больниц и продовольственных сетей продвигают применение этого здорового образца питания в американской кухне [40,41].

Кроме того, авторы данной статьи – известные европейские, точнее средиземноморские, нутрициологи – предлагают практические советы по переходу к СрД в виде таблицы. В первом ее столбце они приводят основные компоненты СрД, во втором – их «неполезные» аналоги западного образца питания. И, наконец, в третьем – варианты конкретной замены последних на полезные продукты СрД с указанием их количественного содержания [39].

Традиционная СрД – высококачественная диетическая модель, а доступность этих продуктов питания для людей напрямую зависит от их социально-экономического положения. Серьезное проспективное (наблюдение 4,3 года) когортное исследование («Moli-sani») с включением 24235 жителей юга Италии старше 35 лет (с конечной когортой из 18991 участника) продемонстрировало не только известную связь СрД с низким риском ССЗ, но и зависимость этой связи от социально-экономического положения участников исследования. Последнее оценивалось по 1) семейному положению, 2) годовому семейному доходу, 3) уровню образования каждого участника. Так, повышение приверженности СрД на 2 пункта снизило риск ССЗ на 57% в группе участников с высшим образованием и на 61% – в группе с максимальным семейным годовым доходом. Что касается менее образованных людей или группы участников с малыми доходами, то никакой связи между СрД и риском ССЗ у них не было получено. Надо сказать, что это было первое исследование, которое показало, что взаимосвязь между СрД и ССЗ зависит от социально-экономических факторов [42].

Необходимость создания экономической базы перехода на средиземноморский тип питания не вызывает сомнений, особенно, в нашей стране. Трудно говорить, что СрД полезна для здоровья, если равный доступ к ней не гарантирован для всех членов общества, потому необходимо привлечение правительства к инвестированию в здоровье общества.

Тем не менее, первым шагом к переходу к здоровому питанию и, в целом, к здоровому образу жизни должно стать улучшение знаний общества и предоставление информации, особенно, менее образованным людям о диете и ее взаимосвязи со здоровьем, начиная с раннего возраста (семья, начальная школа).

Как уже было не раз сказано, СрД не является строгим кодексом, не допускающим никаких отклонений. Переход к ней должен быть осознанным, постепенным («step by step») и не сводиться к временной кампании. Мы предлагаем несколько простых рекомендаций, которые часто встречаются в литературе и позволят хотя бы немного приблизиться к этому благотворному образцу питания (табл. 1).

Table 1. Practical recommendations for the Mediterranean diet

Таблица 1. Практические рекомендации по средиземноморской диете

Принципы
1. Ешьте много овощей: от простой тарелки нарезанных свежих помидоров, политых оливковым маслом и крошащимся сыром фета, до разных салатов, чесночной зелени, ароматных овощных супов, тушеных блюд и т.д. Съешьте одну порцию овощей во время перекуса, например, несколько полосок болгарского перца или бросьте горсть шпината в смузи, а другую горсть – съешьте на ужин как быстрый и легкий гарнир. По крайней мере, две порции в день – чем больше, тем лучше.
2. Измените свое отношение к мясу, уменьшайте его количество (например, небольшие полоски филе в овощном блюде). Особенно рекомендуется уменьшить потребление красного мяса (до 2-3 р/мес).
3. Наслаждайтесь молочными продуктами, ешьте греческий или простой йогурт и меньшее количество различных сыров.
4. Ешьте больше рыбы. Основным белком в Срд в числе других морепродуктов является рыба. Такие жирные рыбы, как лосось, сельдь, сардины и скумбрия богаты полезными для сердца и мозга омега-3 жирными кислотами. Даже более сухие рыбы, имеющие меньше жира (например, треска или тилапия), обеспечивают хороший источник белка.
5. Готовьте один вечер в неделю вегетарианские блюда. Усиливайте вкус блюд из бобов, цельных злаков и овощей ароматными травами и специями.
6. Используйте хорошие жиры. Включайте источники здоровых жиров в ежедневный рацион: оливковое масло, орехи, арахис, семечки, оливки и авокадо.
7. Переключитесь на цельные зерна (цельнозерновой хлеб и макаронные изделия из цельнозерновой муки): они богаты важными питательными веществами. Готовьте блюда из овсянки, ячменя, риса (коричневого, красного или черного), а также средиземноморской крупы (булгур, кускус и киноа).
8. На десерт ешьте свежие фрукты вместо сладостей или мороженого (сохраните последние для особого случая или торжества).

Заключение

Средиземноморская диета не является данью моде: новые исследования постоянно демонстрируют ее преимущества. По мнению UNESCO она стала нематериальным культурным наследием человечества [43]. Важно понять, что Срд – не просто образ питания, а образ жизни. Сегодня эта диета актуальна более чем когда-либо: здоровый образ жизни, включающий средиземноморский тип питания, должен противостоять

растущей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

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

- Altomare R., Cacciabauda F., Damiano G., et al. The Mediterranean Diet: A History of Health. *Iranian J Publ Health*. 2013;42:449-57.
- Sahyoun N.R., Sankavaram K. Chapter 4. Historical origins of the Mediterranean Diet, Regional Dietary Profiles, and the Development of the Dietary Guidelines. In: Romagnolo D.F., Selmin O.J., Eds. *Mediterranean Diet, Nutrition and Health*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. P. 45-46. DOI:10.1007/978-3-319-27969-5_4.
- Essid M.Y. History of Mediterranean food. In: *Mediterra 2012. The Mediterranean diet for sustainable regional development*, 1st ed. Paris: Presses de Sciences Po; 2012. p. 51-69.
- Grigg D. Food consumption in the Mediterranean region. *Tijdschrift Voor Economische en Sociale Geografie*. 1999;90(4):391-409. DOI:10.1111/1467-9663.00081.
- Keys A.E. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard: University Press; 1980.
- Willett W.C., Sacks F., Trichopoulos A., et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1402S-6. DOI:10.1093/ajcn/61.6.1402S.
- Bach-Faig A., Berry E.M., Lairon D., et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*. 2011;14(12A):2274-84. DOI:10.1017/S13688980011002515.
- Sofi F., Abbate R., Gensini G.F., Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-96. DOI:10.3945/ajcn.2010.29673.
- Serra-Majem L., Roman B., Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64:S27-S47. DOI:10.1111/j.1753-4887.2006.tb00232.x.
- de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85. DOI:10.1161/01.CIR.99.6.779.
- Mente A., de Koning L., Shannon H.S., Anand S.S. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659-69. DOI:10.1001/archinternmed.2009.38.
- Esposito K., Marfella R., Ciotola M., et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440-6. DOI:10.1001/jama.292.12.1440.
- Vincent-Baudry S., Defoort C., Gerber M., et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:964-71. DOI:10.1093/ajcn/82.5.964.
- Estruch R., Martínez-González M.A., Corella D., et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11. DOI:10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004.
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90. DOI:10.1056/NEJMoa1200303.
- Salas-Salvado J., Fernández-Ballart J., Ros E., et al. Effect of a Mediterranean Diet Supplemented With Nuts on Metabolic Syndrome Status. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2449-58. DOI:10.1001/archinte.168.22.2449.
- Salas-Salvado J., Bulló M., Babio N., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14-9. DOI:10.2337/dc10-1288.
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):1-14. DOI:10.1056/NEJMoa1800389.
- Sofi F., Macchi C., Abbate R., et al. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014;17:2769-82. DOI:10.1017/S1368898013003169.
- Hernández-Ruiz A., García-Villanova B., Guerra Hernández E.J., et al. Description of indexes based on the adherence to the Mediterranean dietary pattern: a review. *Nutr Hosp*. 2015;32:1872-84. DOI:10.3945/cdn.116.000075.
- Trichopoulos A., Costacou T., Bamia C., Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-608. DOI:10.1056/NEJMoa025039.
- Turner J.R. Cardiometabolic and Related Updates. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2018;52(1):4-6. DOI:10.1177/2168479017747867.
- García-Fernández E., Rico-Cabanas L., Rosgaard N., et al. Mediterranean diet and cardiometabolic: a review. *Nutrients*. 2014;6(9):3474-500. DOI:10.3390/nu6093474.
- Bloomfield H.E., Koeller E., Greer N., et al. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet with No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):491-500. DOI:10.7326/M16-0361.
- Carlos S., De La Fuente-Arrillaga C., Bes-Rastrollo M., et al. Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. *Nutrients*. 2018;31;10(4):pii:E439. DOI:10.3390/nu10040439.

26. Radd-Vagenas S., Duffy S.L., Naismith S.L., et al. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(3):389-404. DOI:10.1093/ajcn/nqx070.
27. Martinez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1318-25. DOI:10.1136/jnnp-2012-304792.
28. Karstens A.J., Tussing-Humphreys L., Zhan L., et al. Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2019;108:1-8. DOI:10.1093/ajcn/nqy275.
29. Frisardi V., Panza F., Seripa D., et al. Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(3):715-40. DOI:10.3233/JAD-2010-100942.
30. Levy J.A., Chelune G.J. Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007;20(4):227-38. DOI:10.1177/0891988707308806.
31. Hollands C., Bartolotti N., Lazarov O. Alzheimer's disease and hippocampal adult neurogenesis; exploring shared mechanisms. *Front Neurosci.* 2016;10:178. DOI:10.3389/fnins.2016.00178.
32. Chutinet A., Rost N.S. White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med.* 2014;16(3):292. DOI:10.1007/s11936-013-0292-z.
33. Nomikos T., Fragopoulou E., Antonopoulou S., Panagiotakos D.B. Mediterranean diet and platelet-activating factor; a systematic review. *Clin Biochem.* 2018;60:1-10. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2018.08.004.
34. Tsoupras A., Lordan R., Zabetakis I. Inflammation, not Cholesterol, Is a Cause of Chronic Disease. *Nutrients.* 2018;10(5):pii:E604. DOI:10.3390/nu10050604.
35. Aromataris E., Fernandez R., Godfrey C.M., et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13:132-40. DOI:10.1097/XEB.0000000000000055.
36. Dinu M., Pagliai G., Casini A., Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(1):30-43. DOI:10.1038/ejcn.2017.58.
37. Galbete C., Schwingshackl L., Schwedhelm C., et al. Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(10):909-31. DOI:10.1007/s10654-018-0427-3.
38. Schwingshackl L., Knuppel S., Schwedhelm C., et al. Perspective: NutriGrade: a scoring system to assess and judge the meta-evidence of randomized controlled trials and cohort studies in nutrition research. *Adv Nutr.* 2016;7(6):994-1004. DOI:10.3945/an.116.013052.
39. Martínez-González M.A., Hershey M.S., Zazpe I., Trichopoulos A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet? *Nutrients.* 2017;9(11):e:1226. DOI:10.3390/nu9111226.
40. U.S. Department of Health & Human Services. National Heart, Lung and Blood Institute. The National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. Toward Testing the Effects of a Mediterranean Dietary Pattern on Cardiovascular and Other Diseases in the United States. 16-17 May 2016. [cited by Jun 11, 2020]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/national-heart-lung-and-blood-instituteworkshop-toward-testing-effects-mediterranean-dietary>.
41. Sotos-Prieto M., Cash S.B., Christophi C., et al. Rationale and design of feeding America's bravest: Mediterranean diet-based intervention to change firefighters' eating habits and improve cardiovascular risk profiles. *Contemp Clin Trials.* 2017;61:101-7. DOI:10.1016/j.cct.2017.07.010.
42. Bonaccio M.L., Castelnuovo A., Pounis G., et al. High adherence to the Mediterranean diet is associated with cardiovascular protection in higher but not in lower socioeconomic groups: prospective findings from the Moli-sani study. *International Journal of Epidemiology.* 2017;46:1478-87. DOI:10.1093/ije/dyx145.
43. Decision of the Intergovernmental Committee: 5.COM 6.41. [cited by Jun 11, 2019]. Available from: <https://ich.unesco.org/en/decisions/5.COM/6.41>.

About the Authors

Dariga U. Akasheva – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

Акашева Дарига Уайдинична – к.м.н., в.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ТПМ

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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: новые данные

Мария Александровна Симакова*, Ольга Михайловна Моисеева

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

В настоящем обзоре представлен анализ последних публикаций, посвященных применению стимулятора растворимой гуанилатциклазы, препарата риоцигуата в лечении больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). С момента публикации регистрационного исследования CHEST-1 в 2013 г. прошло много времени, и новые работы по изучению риоцигуата при ХТЭЛГ дополняют текущие знания, уточняют частные вопросы и открывают новые горизонты изучения ХТЭЛГ в будущем. В обзоре представлены данные *post hoc* анализа исследования CHEST-1 и данные реальной клинической практики применения риоцигуата, подтверждающие положительное влияние препарата на показатели гемодинамики малого круга кровообращения и функциональный статус пациентов. Ранее это влияние было показано в крупных рандомизированных исследованиях. Крайне важен продемонстрированный положительный эффект риоцигуата в группе неоперабельных больных с ХТЭЛГ и у пациентов с резидуальной легочной гипертензией после выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии. Большой интерес вызывают представленные результаты работ ряда авторов по изучению обратного ремоделирования правых камер сердца на фоне терапии риоцигуатом у пациентов с ХТЭЛГ, в том числе, с применением уникальных визуализирующих методов (магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография) для оценки обратимости структурно-функциональных изменений правых отделов сердца. Проанализирован профиль безопасности препарата по данным длительного пострегистрционного международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования EXPERT (NCT02092818), подтвердившего хорошую переносимость и безопасность терапии риоцигуатом у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, риоцигуат, лекарственная терапия.

Для цитирования: Симакова М.А., Моисеева О.М. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: новые данные. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):317-323. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-13

Soluble Guanylate Cyclase Stimulators for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Treatment: New Data

Maria A. Simakova*, Olga M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Center.
Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

This narrative review describes and appraises some relatively new studies investigating the efficacy and safety profile of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in patients suffering from pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). It has been a while since the publication date of pivotal CHEST-1 trial in 2013. New studies available complement existing evidence, expound on specific questions and open new frontiers for CTEPH investigations going forward. In this paper authors attempted to present data from *post-hoc* analysis of the CHEST-1 study and real-world data on riociguat treatment, confirming the positive effect of the drug on hemodynamic parameters of the pulmonary circulation and the functional status of patients. This effect was shown previously in large randomized trials. The extremely important positive effect of riociguat demonstrated both in the group of inoperable patients with CTEPH and in patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary thrombendarterectomy. Of great interest are the presented some authors results of reverse remodelling of the right heart chambers during riociguat therapy in CTEPH patients, including using unique imaging methods (magnetic resonance imaging and positron emission tomography) to evaluate targeted medicinal therapy in terms of right heart remodelling. The safety profile of the drug was analyzed in the long-term post-registration international, multicenter, prospective, observational study EXPERT (NCT02092818), which confirmed the good tolerability and safety of riociguat therapy in PAH and CTEPH patients.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat, medical therapy.

For citation: Simakova M.A., Moiseeva O.M. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Treatment: New Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):317-323. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-13

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

Received/Поступила: 10.04.2020
Accepted/Принята в печать: 14.04.2020

Введение

Легочная гипертензия – многочисленная группа заболеваний, различающихся по этиопатогенезу, но имеющих общие признаки повышения давления в легочной артерии, ассоциированные с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибелью пациента [1]. Согласно современной классификации, предложенной на VI Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, выделяют пять основных групп легочной гипертензии [2]. Особый интерес представляют I группа – легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), и IV группа, к которой принадлежит хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Согласно гемодинамической классификации оба этих варианта относятся к прекапиллярной легочной гипертензии, для которой характерно повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст. и легочное сосудистое сопротивление > 3 ЕД Вуда. Интерес к этим вариантам легочной гипертензии связан с появлением новых подходов к их медикаментозному лечению [1-5].

Таргетная терапия ЛАГ и ХТЭЛГ

Активные научные исследования последних трех десятилетий ознаменовались появлением современной таргетной ЛАГ-специфической терапии. На сегодняшний день завершено 41 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), что позволило составить представление о профиле безопасности и эффективности различных классов ЛАГ-специфических препаратов. В соответствии с дизайном исследования в 21 РКИ эффективность и безопасность монотерапии ЛАГ-специфическими препаратами сравнивалась с плацебо, в 18 РКИ проводилось сравнение монотерапии и/или последовательной комбинированной терапии с плацебо, и в 2 РКИ оценивались преимущества стартовой комбинированной терапии против монотерапии [6]. По состоянию на 2020 г. мировому медицинскому сообществу доступно минимум 12 специфических препаратов (16 лекарственных форм), доказавших благоприятные профили эффективности и безопасности в лечении, главным образом, больных с ЛАГ [7,8].

Возможность применения ЛАГ-специфических препаратов в терапии больных ХТЭЛГ начали активно изучать только последние 10-15 лет. Одним из первых препаратов, который тестировался у больных ХТЭЛГ в формате РКИ стал ингаляционный аналог простаглицлина, препарат илопрост. В исследовании III фазы (AIR-1; n=203) эффективность этого препарата оценивалась у больных со среднетяжелой и тяжелой формой легочной гипертензии (III-IV функциональные классы [ФК] по NYHA), среди которых 41% имел IV ФК NYHA. Показано, что ингаляционный илопрост

позитивно влиял на комбинированную конечную точку, в качестве которой выбрано увеличение дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой (ТШХ) на 10% и улучшение ФК легочной гипертензии при отсутствии событий клинического ухудшения или смерти в сравнении с плацебо (p=0,007). Важно отметить, что помимо больных с ЛАГ 57 (из 203 общей популяции) пациентов в этом исследовании имели неоперабельную форму ХТЭЛГ [9]. Знаковым событием для специалистов, занимающихся лечением пациентов с ХТЭЛГ, стала публикация результатов РКИ CHEST-1, в котором оценивались профили эффективности и безопасности нового лекарственного препарата риоцигуата – стимулятора растворимой гуанилатциклазы – в терапии тех категорий больных с ХТЭЛГ (n=261), кому показано медикаментозное лечение, т.е. пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, а также пациентов с рецидивирующей или персистирующей ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии из легочной артерии. Через 16 нед терапии продемонстрировано увеличение дистанции в ТШХ на 46 м (95% доверительный интервал [ДИ] 25-67, p<0,001) как первичной конечной точки исследования, а также снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (p=0,001), уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, p<0,0001) и ФК по ВОЗ (p=0,0026) [10]. Ранее уже делались попытки использовать ЛАГ-специфические препараты в лечении пациентов с ХТЭЛГ. Речь идет об исследованиях эффективности бозентана (BENEFIT trial NCT00313222) [11] и силденафила [12] у больных с неоперабельной ХТЭЛГ, в которых было показано, что физическая работоспособность пациентов по данным ТШХ, выбранного в качестве первичной конечной точки, не улучшалась. Исследование амбризентана (AMBER 1, NCT01884675) [13] у неоперабельных больных с ХТЭЛГ было закрыто по причине недостаточного набора пациентов. Спорными остаются и результаты РКИ 2 фазы MERIT-1 у больных с неоперабельной формой ХТЭЛГ, в котором около 61% пациентов, наряду с терапией мацитентаном, получали ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и/или простагоиды (NCT02021292) [14]. В настоящее время продолжается весьма хорошо спланированное РКИ 3 фазы, SELECT (NCT03689244), в котором оценивается эффективность селективного перорального агониста простаглицлиновых рецепторов препарата селексапа у неоперабельных больных с ХТЭЛГ и у пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в послеоперационном периоде. Результаты этого исследования, в которое планируется включить 236 пациентов, ожидаются в 2021-2024 гг. [15,16]. Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день в мировой практике существует только один таблетированный препарат, который под-

твердил благоприятные профили эффективности и безопасности в формате РКИ у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии из легочной артерии и который рекомендован в настоящее время для терапии таких пациентов согласно европейским рекомендациям 2015 г. (ESC/ERS 2015), и этот препарат – риоцигуат [7,17].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Риоцигуат является стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), участвующей в процессах вазодилатации опосредованно через увеличение синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Внутриклеточный цГМФ играет важную роль в регуляции тонуса сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, развитии фиброза и воспаления. Дисфункция эндотелия с нарушением синтеза оксида азота (NO) и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ рассматривается в качестве ключевого звена формирования легочной гипертензии. Лекарственный препарат риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации связи NO-рГЦ. Кроме того, молекула риоцигуата напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от оксида азота. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который и является мишенью патогенетической терапии у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [18,19].

Особенности молекулярного механизма действия риоцигуата можно считать уникальными, поскольку он изящно «обходит» препятствия, связанные с формированием васкулопатии, столь характерной как для ЛАГ, так и для ХТЭЛГ, за счет возможности прямой и NO-независимой стимуляции рГЦ. Это становится очевидным, если обратить внимание на то, что ЛГ характеризуется целым комплексом метаболических нарушений, приводящим к инактивации пути NO-рГЦ-цГМФ: снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в сосудах легких, уменьшение количества субстрата для синтеза оксида азота – L-аргинина, наряду с увеличением ассиметричного диметиларгинина (АДМА), блокирующего ферментативную активность NO-синтазы. Кроме того, под влиянием активных форм кислорода, продукция которых увеличивается при формировании легочной гипертензии, происходит не только повреждение эндотелиальных клеток, но и дополнительно инактивируется супероксид анионом и так небольшое количество оксида азота. Нарушается процесс связывания оксида азота с рГЦ за счет нарушения окислительно-восстановительного потенциала протетической части гема растворимой гуанилатциклазы. Прямая

стимуляция рГЦ, приводящая к синтезу цГМФ, в таких условиях оказывается чрезвычайно выгодным свойством препарата [18-22].

После публикации данных РКИ риоцигуата CHEST-1 вышло множество работ, где данный препарат изучался в лечении больных с ХТЭЛГ на примере небольших проспективных исследований, а также ретро-спективных и *post hoc* анализов. За последние несколько лет появился ряд статей, которые, по мнению авторов настоящего обзора, вызывают особый интерес [10,23-28].

Post-hoc анализ гемодинамики в CHEST-1

Несмотря на то, что в исследовании CHEST-1 изучалось большое число гемодинамических параметров, ряд из которых стали даже частью иерархического метода тестирования, примененного в данном исследовании, полученные результаты, строго говоря, справедливы для общей исследуемой популяции, которая включала больных с различными формами ХТЭЛГ. В 2017 г. проведен и опубликован *post hoc* анализ исследования CHEST-1, в котором представлена детальная информация относительно изменений параметров гемодинамики у пациентов с ХТЭЛГ двух подгрупп: подгруппы «неоперабельная ХТЭЛГ» и подгруппы «персистирующая/рецидивирующая легочная гипертензия после тромбэндартерэктомии из легочной артерии». В исходной публикации результатов CHEST-1 вниманию читателей предлагалось меньше гемодинамических характеристик, чем в *post hoc* анализе. Также проведена детальная оценка вышеупомянутых подгрупп относительно спектра гемодинамических величин, чего не было сделано в исходной работе. Сразу необходимо отметить, что у пациентов подгруппы «неоперабельной ХТЭЛГ» начальные гемодинамические данные свидетельствовали о несколько более «тяжелом» состоянии этих пациентов в сравнении с больными подгруппы «персистирующая/рецидивирующая легочная гипертензия». В общей популяции пациентов CHEST-1 применение риоцигуата привело к статистически значимому изменению целого ряда гемодинамических показателей: среднего ДЛА, диастолического градиента давления в легочной артерии, ЛСС, сердечного индекса, системного сосудистого сопротивления, среднего артериального давления; значения *p*-value для перечисленных параметров через 16 нед лечения оказались $<0,0001$. Также в общей популяции отмечалось значимое снижение сатурации смешанной венозной крови SvO_2 ($p=0,001$) и диастолического ДЛА ($p=0,0002$), через 16 нед лечения не изменились давление в правом предсердии и давление заклинивания легочной артерии. Улучшение гемодинамических показателей в отдельных подгруппах во многом соответствовали изменениям, наблюдаемым в общей популяции. Наи-

более значимые различия в подгруппах были выявлены по таким гемодинамическим критериям, как ЛСС, системное сосудистое сопротивление и сердечный индекс, со значениями p для взаимодействия 0,0089; 0,0080 и 0,0408, соответственно. Группа «неоперабельной ХТЭЛГ» в плане положительной динамики по целому ряду гемодинамических показателей (ЛСС, сердечный выброс) превосходила группу «персистирующей/рецидивирующей легочной гипертензии». Однако, если в подгруппах проанализировать изменение гемодинамики только тех пациентов, которые получали риоцигуат, то выявленные различия исчезали. Например, сердечный выброс в подгруппе с неоперабельной ХТЭЛГ увеличился на 21% против 18% в группе прооперированных больных, среднее ДЛА снизилось на 9% против 12% в указанных подгруппах, соответственно. Отмечено снижение диастолического градиента давления в легочной артерии: -19% против -21% для сравнимых групп, соответственно. В общей популяции пациентов установлена корреляция между дистанцией в ТШХ и ЛСС ($r=-0,29$; 95%ДИ -0,41--0,17; $p<0,0001$), а также между дистанцией в ТШХ и величиной сердечного индекса ($r=0,23$; 95%ДИ 0,1-0,35; $p=0,0004$). Таким образом, *post hoc* анализ продемонстрировал влияние риоцигуата на широкий спектр гемодинамических параметров, гораздо больший, чем в публикации исследования CHEST-1, а также позволил сравнить гемодинамические эффекты препарата между различными группами ХТЭЛГ [10,23].

В настоящее время риоцигуат является единственным официально зарегистрированным в Российской Федерации пероральным препаратом, в показаниях которого указана возможность лекарственной терапии пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ, а также пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения [10,17,18].

Применение риоцигуата в реальной клинической практике у пациентов с ХТЭЛГ

Известно, что эффекты, которые демонстрирует препарат в РКИ, не всегда согласуются с данными реальной клинической практики, поскольку условия РКИ близки к идеальным с точки зрения оказания медицинской помощи пациентам, приверженности к терапии и ряда других показателей. Несмотря на то, что данные наблюдательных исследований не могут опровергнуть результаты, полученные в РКИ, они могут предоставить новые знания, которые дополняют существующую «копилку» доказательств и полезны клиницистам в ежедневной работе. Недавно опубликовано ретроспективное исследование, в котором описаны результаты долгосрочной терапии риоцигуатом больных с неоперабельной ХТЭЛГ и резидуальной ХТЭЛГ в реальной клинической практике. Ретроспективный анализ охва-

тывал период с января 2014 г. по январь 2019 г. с включением соответствующих пациентов. Диагностика и оценка операбельности проводилась мультидисциплинарной командой экспертов с использованием эхокардиографических данных, результатов вентилляционно-перфузионной сцинтиграфии, КТ-ангиопульмонографии, катетеризации правых отделов сердца и кардиопульмонального нагрузочного тестирования. Верификация диагноза ХТЭЛГ проводилась после не менее 3 мес оптимальной антикоагулянтной терапии с применением как минимум 2 методов визуализации. Все пациенты начинали терапию риоцигуатом, в ряде случаев допускалась эскалация терапии и транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии (БАП ЛА). В анализ включены 36 пациентов, 92% которых признаны неоперабельными, 89% имели в анамнезе перенесенный эпизод острой тромбоэмболии легочной артерии, 54% на момент постановки диагноза находились в III-IV ФК по ВОЗ. В конце наблюдения 27 пациентов (75%) получали комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, и 12 пациентам проведена БАП ЛА. Средняя продолжительность лечения риоцигуатом (в любой дозировке) составила $2,3\pm 1,2$ года, при этом 83% пациентов получали риоцигуат в максимально разрешенной дозе – 2,5 мг 3 р/сут. Клинические ухудшения во время наблюдения отмечались у 7 (19%) пациентов. Через 4 года исследования общая выживаемость составила 80%. При этом выживаемость без клинического ухудшения через 4 года исследования достигала 63%. У пациентов отмечалось значимое и стойкое улучшение переносимости физических нагрузок: прирост дистанции в ТШХ через год терапии составил в среднем $+55\pm 72$ м, $p=0,0003$; через два года $+60\pm 65$ м, $p=0,0002$; через три года $+89\pm 61$ м, $p=0,001$. Уже через 1 год медиана концентрации NT-proBNP снизилась в исследуемой выборке на 67 пг/мл ($p=0,04$), что может свидетельствовать об уменьшении нагрузки на правые отделы сердца. Во время наблюдения за пациентами большинство больных находились в I-II ФК (ВОЗ). Зафиксированные нежелательные явления (НЯ), в том числе, и серьезные, соответствовали известному профилю безопасности. Более того, в когорте пациентов данного исследования отсутствовали такие серьезные НЯ, как кровохарканье или легочные кровотечения. Резюмируя результаты данной работы, следует отметить, что в реальных клинических условиях подтверждены благоприятные эффекты длительного лечения риоцигуатом пациентов с ХТЭЛГ [24].

В другом исследовании, также анализирующем данные реальной клинической практики, изучалось влияние риоцигуата на легочную гемодинамику у азиатской когорты пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. С января 2010 г. по ноябрь 2018 г. проанализированы

результаты катетеризации правых камер сердца пациентов с ХТЭЛГ, получавших риоцигуат. В ретроспективном анализе использовались данные лаборатории по катетеризации сердца и данные пациентов Национальной университетской клинической больницы Тайваня. Включались те больные, у которых собраны данные катетеризации до и после терапии риоцигуатом, и которые принимали препарат не менее 16 нед (включая не менее 8 нед терапии максимальной дозировкой 2,5 мг 3 р/сут до последующей катетеризации правых отделов сердца). Из исследования исключались пациенты, которым проводилась БАП ЛА до измерения параметров гемодинамики после лечения риоцигуатом. Всего набрано 11 больных. Медиана времени от назначения риоцигуата до финальной катетеризации правых камер сердца составила 12 мес (размах 4-17). Около 55% больных имели в анамнезе эпизод венозной тромбоэмболии, у большинства обследованных выявлены обструкции на уровне сегментарных артерий, что соответствует III-IV уровню по классификации UCSD. На фоне приема риоцигуата отмечено значительное улучшение основных гемодинамических показателей, таких как среднее ДЛА (-4 ± 5 мм рт.ст., $p=0,045$) и ЛСС (среднее изменение 268 ± 222 мм рт.ст., $p=0,007$). Наблюдалась тенденция к увеличению сердечного выброса ($0,6 \pm 0,9$ л/мин, $p=0,052$). Существенно улучшились показатели функционального состояния пациентов (ФК по ВОЗ, $p=0,004$), а также произошло снижение уровня NT-proBNP на 177 пг/мл ($-6,1-3450$; $p=0,021$). У азиатской популяции пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ также отмечена хорошая переносимость риоцигуата. За период наблюдения не зарегистрировано незапланированных госпитализаций и летальных исходов. Несмотря на различные сроки наблюдения, снижение среднего ДЛА и ЛСС, а также увеличение сердечного выброса в данном исследовании его результаты были сопоставимы с результатами исследования CHEST-1 [10,25]. На сегодняшний день опубликовано небольшое количество исследований, где сообщается об изменении гемодинамических показателей на фоне длительной терапии риоцигуатом. Таким образом, представленная работа дополняет наши знания о гемодинамических изменениях при приеме риоцигуата, а также дает представление о влиянии расовых особенностей на эффективность терапии неоперабельной ХТЭЛГ [25].

Влияние риоцигуата на обратное ремоделирование правых камер сердца

На сегодняшний день удастся найти крайне мало информации, позволяющей судить о влиянии применения риоцигуата на структурно-функциональные показатели правых камер сердца. В регистрационных исследованиях риоцигуата данные показатели не оце-

нивались в качестве конечных точек. Протоколы испытаний III фаз не предусматривали использование эхокардиографии с целью оценки размеров правых отделов сердца, причем, это справедливо как для программы CHEST, так и для PATENT. В 2018 г. был опубликован ретроспективный анализ RIVER, целью которого было провести эхокардиографическую оценку размеров и функции правых камер сердца во время длительного применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, принимавших участие в проспективных рандомизированных двойных-слепых многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях риоцигуата в параллельных группах PATENT-1, PATENT plus, CHEST-1, исследовании II фазы, EAS и соответствующих пролонгированных наблюдениях. Эхокардиографическую оценку основных параметров выполняли исходно и через 3, 6, и 12 мес (Дрезден, Ганновер, Гейдельберг, Гиссен, Регенсбург). Все пациенты с ЛАГ и ХТЭЛГ, рандомизированные в одном из исследований и принявшие хотя бы одну дозу риоцигуата, включались в исследование RIVER при наличии исходных эхокардиографических данных и хотя бы одного обследования в течение курса лечения. Изучалось множество эхокардиографических параметров, но в качестве первичной конечной точки выбрано изменение площади правого предсердия через 12 мес лечения по сравнению с исходным значением. Клинически значимое улучшение размеров правых отделов сердца определяли как уменьшение площади правого предсердия или правого желудочка на 15% и более. Результаты вышеупомянутых исследований риоцигуата объединяли с полученными эхокардиографическими данными с целью получения комплексной клинической характеристики изучаемой когорты. Всего в исследовании RIVER ретроспективно проанализированы данные ультразвуковой диагностики 71 пациента. Около 55% ($n=39$) больных имели ХТЭЛГ, остальные – ЛАГ. Большинство пациентов (73%) не получали ранее ЛАГ-специфических препаратов. Во всех временных точках через 3, 6 и 12 мес исследования для смешанной когорты пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ продемонстрировано статистически значимое изменение размеров правых камер сердца (площади правого желудочка и правого предсердия). Через 12 нед почти у половины больных (46,9%, 23 из 49) с доступными эхокардиографическими данными выявлено уменьшение площади правого предсердия $\geq 15\%$. У половины пациентов площадь правого предсердия была меньше 18 см² уже через 3 мес наблюдения, что, как известно, ассоциировано с благоприятным прогнозом. Для функциональных показателей также отмечено улучшение через год терапии: систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана TAPSE ($2,95 \pm 4,78$ мм, 95%ДИ 1,52-4,39; $p<0,001$; $n=45$), фракционное изменение

площади правого желудочка ($8,12 \pm 8,87$ мм, 95%ДИ 4,61-11,62; $p < 0,001$; $n=27$). Кроме того, выявлено снижение скорости трикуспидальной регургитации ($p=0,005$), индекса эксцентричности левого желудочка ($p < 0,001$) и диаметра легочной артерии ($p=0,014$). Прирост дистанции в ТШХ через год лечения составил 59,6 м ($p < 0,001$). Независимо от того, что в исследовании RIVER включались не только пациенты с ХТЭЛГ, но и с ЛАГ общая тенденция, которая наблюдается в отношении изменения структуры и функции правых отделов сердца, была идентична [26].

По изменению структуры и функции сердца проведено пусть и менее масштабное по сравнению с RIVER, но не менее интересное проспективное клиническое исследование A. Ahmadi с соавт. [27], в котором изучалось влияние терапии риоцигуатом на ремоделирование правого желудочка у пациентов с ХТЭЛГ. Эффекты терапии риоцигуатом пациентов с ХТЭЛГ с точки зрения изменений метаболизма миокарда, перфузии и некоторых других параметров остаются малоизученными. Для выявления ассоциации терапии риоцигуатом с улучшениями состояния правого желудочка (обратное ремоделирование) с точки зрения функции, фиброзных изменений, метаболизма и перфузии миокарда использовали инструментальные методы диагностики (магнитно-резонансной томографии [МРТ] сердца с контрастным усилением и позитронно-эмиссионной томографии [ПЭТ] с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{13}N -аммонием) до инициации лечения риоцигуатом и через 6 мес после. Проспективно изучены всего 6 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии из легочной артерии, которые находились в Клинике легочной гипертензии УОНИ (Университет института сердца Оттавы, Канада) с июня 2014 г. по июль 2015 г. Согласно базовым демографическим характеристикам 67% больных имели III ФК NYHA, 83% – неоперабельную ХТЭЛГ. Все (кроме одного) пациенты ранее не получали риоцигуат. В данном исследовании терапия риоцигуатом сопровождалась увеличением индекса ударного объема правого желудочка, а также наблюдалась тенденция к улучшению сократительной способности правого желудочка (фракция выброса). По данным ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{13}N -аммония не выявлено статистически значимых изменений метаболизма миокарда или перфузии миокарда при исследовании пациентов исходно и через 6 мес приема препарата. Однако следует отметить, что соотношение метаболизма глюкозы в миокарде к перфузии пусть незначительно, но снизилось. По данным МРТ через 6 мес лечения улучшилось функциональное состояние правого желудочка, а именно, увеличился индексированный к площади поверхности тела ударный объем правого

желудочка. Кроме того, выявлена тенденция к снижению площади отсроченного контрастирования миокарда на фоне терапии риоцигуатом. Ранее показано, что величина площади отсроченного контрастирования коррелирует с тяжестью легочной гипертензии и степенью дисфункции правого желудочка, а также с риском развития неблагоприятного исхода. Применение сложного комбинированного метода визуализации МРТ+ПЭТ распространено в диагностике пациентов с онкологическими заболеваниями. Канадские исследователи впервые попытались применить столь сложные визуализирующие методы для оценки эффективности риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ, чтобы доказать возможность обратного ремоделирования правого желудочка на фоне проводимой терапии. Авторы предположили, что соотношение показателей метаболизма и перфузии миокарда по данным ПЭТ, вероятно, может служить маркером адаптации к ухудшающейся по мере прогрессирования заболевания функции правого желудочка [27].

Профиль безопасности риоцигуата при длительном приеме

В пострегистрационном международном многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании EXPERT (NCT02092818) оценивалась безопасность длительной терапии риоцигуатом в реальных клинических условиях. В регистр EXPERT включали пациентов, которые начали лечение риоцигуатом или которые уже получают лечение данным препаратом. В настоящее время доступны финальные данные этого исследования для ХТЭЛГ. В данный анализ вошло всего 956 больных, 56% которых получали риоцигуат ≥ 3 мес до начала исследования. 45% ($n=433$) пациентов имели неоперабельную форму ХТЭЛГ, 22% ($n=207$) – персистирующую/рецидивирующую легочную гипертензию после тромбэндартерэктомии. Монотерапию риоцигуатом получали 76% пациентов, 24% – комбинированную терапию (в основном риоцигуат+антагонист эндотелиновых рецепторов – 20%). НЯ отмечены у 619 испытуемых с ХТЭЛГ (65%), серьезные НЯ – у 369 (39%) больных. Симптомная системная гипотензия наблюдалась у 4% ($n=37$) пациентов, в то время как кровохаркание – у 3% ($n=26$). Пациенты когорт «вновь назначенная терапия» и «предварительное лечение риоцигуатом» характеризовались схожей частотой возникновения НЯ, в т.ч. и серьезных. В финальном анализе данных новых НЯ не выявлено, а НЯ, представляющие особый интерес (гипотензия, кровохарканье), по-прежнему отмечались нечасто. У больных, которые начали терапию риоцигуатом в течение менее 3 мес до включения в регистр, НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, регистрировались чаще, чем у пациентов, которые получали лечение

риоцигуатом ≥ 3 мес до включения в регистр. В целом зафиксированные НЯ, в том числе и серьезные, соответствовали известному профилю безопасности риоцигуата [28].

Заключение

С момента публикации CHEST-1 в 2013 г. вышло большое число исследований, в которых эффективность терапии риоцигуатом оценивается у больных, страдающих разными формами ХТЭЛГ. В данном обзоре авторы остановились лишь на отдельных исследованиях по состоянию на апрель 2020 г., описание результатов

которых нечасто встречаются в русскоязычной специальной литературе. Медикаментозная терапия ХТЭЛГ является весьма интересным и перспективным направлением научных изысканий, а возможность ее комбинирования с баллонной ангиопластикой легочной артерии у ряда пациентов, надеемся, откроет новые горизонты в будущем.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией АО «БАЙЕР».

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, JSC.

References / Литература

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Eurasian Association of Cardiology [cited by April 10, 2020]. Available from: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии Евразийская ассоциация кардиологов [цитировано 10.04.2020]. Доступно на: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf].
2. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:pil1801913 DOI:10.1183/13993003.01913-2018.
3. Hoepfer M.M., Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J.* 2019;53:1900038. DOI:10.1183/13993003.00038-2019.
4. Gibbs J.S.R., Torbicki A. Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm(Hg) worth re-writing medical textbooks? *Eur Respir J.* 2019;53:1900197. DOI:10.1183/13993003.00197-2019.
5. Hatano S., Strasser T., eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting Geneva, 15-17 October 1973 [cited by April 10, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39094>.
6. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801889. DOI:10.1183/13993003.01889-2018.
7. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2016;37:67-11. DOI:10.1183/13993003.01032-2015.
8. Klinger J.R., Elliott C.G., Levine D.J., et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2019;155(3):565-86. DOI:10.1016/j.chest.2018.11.030.
9. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N., et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204.
10. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F., et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657.
11. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P., et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.059.
12. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J., et al. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2008;134:229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681.
13. Escribano-Subias P., Bendjenana H., Curtis P.S., et al. Ambrisentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Pulm Circ.* 2019;9(2):2045894019846433. DOI:10.1177/2045894019846433.
14. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M., et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5:785-94. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30305-3.
15. Delcroix M., Ghofrani H.A., Kim N.H., et al. Rationale and Design of the Selexipag in Inoperable or Persistent/Recurrent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (SELECT) Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A2001. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2001.
16. A Study to Find Out if Selexipag is Effective and Safe in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension When the Disease is Inoperable or Persistent/Recurrent After Surgery (SELECT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03689244* [cited by April 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03689244>.
17. State register of medicines. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/>].
18. Instructions for medical use of the drug Alempas. Registration number: LP-002639 dated 10/10/2019 (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Алемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639 от 10.10.2019].
19. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation.* 2011;123:2263-73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
20. Schlossmann J., Schinner E. cGMP becomes a drug target. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012;385:243-52. DOI:10.1007/s00210-012-0730-6.
21. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M., et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nature Rev Drug Disc.* 2006;5:755-68. DOI:10.1038/nrd2038.
22. Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Biochemical pathway of nitric oxide in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension and RESPITE study results. *Systemic Hypertension.* 2018;15(2):72-6 (In Russ.) [Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в патологии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. Системные Гипертензии. 2018;15(2):72-6]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.2.72-76
23. Kim N.H., D'Armini A.M., Grimminger F., et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2017;103:599-606. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309621.
24. van Thor M.C.J., Ten Klooster L., Snijder R.J., et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;22:163-8. DOI:10.1016/j.ijcha.2019.02.004.
25. Tsai C.H., Wu C.K., Kuo P.H., et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiol Sin.* 2020;36:64-71. DOI:10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A.
26. Marra A., Halank M., Benjamin N., et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respir Res.* 2018;19(1):258. DOI:10.1186/s12931-018-0957-y.
27. Ahmadi A., Thornhill R.E., Pena E., et al. Effects of Riociguat on Right Ventricular Remodelling in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients: A Prospective Study. *Can J Cardiol.* 2018;34(9):1137-44. DOI:10.1016/j.cjca.2018.06.007.
28. Ghofrani H.A., Gall H., Grünig E., et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A6067. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6067

About the Authors:

Maria A. Simakova – MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre

Olga M. Moiseeva – MD, PhD, Professor, Head of Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre

Сведения об авторах:

Симакова Мария Александровна – к.м.н., с.н.с., научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Моисеева Ольга Михайловна – д.м.н., зав. научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, НМИЦ имени В.А. Алмазова

Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики

Сергей Руджерович Гиляревский*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В статье представлен мировой опыт назначения лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, указанных в инструкции, т.е. назначения препаратов «off-label». Приводятся данные об истории изменения тактики использования препаратов и подходов к решению проблемы назначения «off-label» в Соединенных Штатах Америки и некоторых странах Европы, а также в целом в Европейском Союзе. Рассматриваются причины, по которым врачи вынуждены использовать препараты по показаниям, выходящим за пределы инструкции, прилагаемой к препарату. Отражено мнение экспертов об условиях, обеспечивающих максимальную безопасность применения лекарственных средств «off-label», в частности, обсуждается обоснованность получения информированного согласия пациента. Следует отметить, что статья не касается российского регулирования назначений терапии «off-label», а описывает зарубежную практику использования лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, указанных в инструкции. Кроме того, в статье приведены результаты некоторых недавно завершённых рандомизированных клинических исследований по оценке эффектов прямых пероральных антикоагулянтов для того, чтобы продемонстрировать необходимость уточнения эффективности и безопасности препаратов, применяемых в узко определенных клинических ситуациях. Результаты таких исследований уточняют показания к применению препаратов, которые в последующем указываются в инструкции к ним.

Ключевые слова: назначения off-label, назначения on-label, прямые пероральные антикоагулянты, ивабрадин, апиксабан, ривароксабан.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):324-334. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14

Off-Label Medicines Use: Complex Problem of Modern Clinical Practice

Sergey R. Gilyarevskiy*

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

World experience in off-label medicines use is presented in the article. Data on the history of changes in tactics and approaches to solve the problem of medicines off-label use in the USA and some European countries, as well as in the European Union as a whole, are presented. The reasons, why doctors should use medicines off-label, are discussed. The expert opinion on the conditions ensuring the maximum safety in off-label medicines use is presented. In particular, the validity of obtaining patient informed consent is discussed. The article does not apply to the Russian regulation regarding "off-label" therapy but describes the foreign practice related to off-label medicines use. In addition, the results of some recently completed randomized clinical trials evaluating the effects of direct oral anticoagulants are presented in order to demonstrate the need to clarify the effectiveness and safety of medicines used in certain clinical situations. The results of such studies clarify the indications for the drug use, which are subsequently entered into the summary of product characteristics.

Keywords: off-label use, on-label use, direct oral anticoagulants, ivabradine, apixaban, rivaroxaban.

For citation: Gilyarevskiy S.R. Off-Label Medicines Use: Complex Problem of Modern Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):324-334. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14

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

*В Англии все разрешено, кроме того, что запрещено
В Германии все запрещено, кроме того, что разрешено
Во Франции все разрешено, даже то, что запрещено
В Советском Союзе все запрещено, даже то, что разрешено*
Старый советский анекдот

Болезнь не может приспособливаться к знаниям врача
Парацельс

Введение

Поводом для написания данной статьи стали неоднократно услышанные мнения коллег о том, что назначение лекарственных препаратов по показаниям,

не указанным в инструкции к применению препарата, надо рассматривать как ошибочное и может быть основанием для наказания врача. Такое мнение не соответствует нормативным актам, принятым в Российской Федерации, которые в определенных случаях допускают назначение лекарственных препаратов, не включенных в стандарты лечения [1]. Кроме того, уже в процессе завершения работы над статьей появилась информация о срочном одобрении регуляторными органами США применения известных противомаларийных препаратов хлорохина и гидроксихлорохина для лечения пациентов с COVID-19 [2]. Причем, такое одобрение не опиралось на результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ), а лишь на мнение экспертов, которое основывалось на ограниченном опыте эмпирического использования таких, в целом относительно небезо-

Received/Поступила: 05.04.2020

Accepted/Принята в печать: 13.04.2020

пасных средств, в период пандемии COVID-19, и, как это ни удивительно, на мнению влиятельного политического деятеля. Очевидно, что результаты небольшого (n=62) рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), но без использования плацебо в контрольной группе, которые были размещены в нецензурируемом информационном источнике, не могут считаться доказательством эффективности применения гидроксихлорохина при COVID-19 [3].

Для ответа на вопрос, насколько обосновано такое мнение (причем, часто высказываемое публично), необходимо ответить на несколько вопросов, в частности: 1) какова классификация и определение случаев применения лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, одобренных регуляторными органами (т.е. «off-label»); 2) насколько распространена практика такого применения лекарственных препаратов; 3) каковы преимущества и риск применения препаратов в отсутствие формальных показаний; 4) какова мировая практика назначения лекарственных препаратов «off-label».

Следует отметить, что статья не касается Российского регулирования назначений терапии «off-label», а описывает зарубежную практику использования лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, указанных в инструкции к ним.

Классификация и определение применения лекарственных препаратов в отсутствие формально одобренных показаний

Как обычно определяют назначения медицинских продуктов в отсутствие одобренных показаний (т.е. назначение «off-label»)? Под использованием медицинского продукта или вмешательством «off-label» понимают его применение «в ситуациях, когда такой продукт намеренно используется с медицинскими целями, но не соответствует одобренной регуляторными органами информации о нем» [4].

Считается, что препарат или устройство применяется по показаниям, не указанным в инструкции по его применению и/или не одобренным регуляторными органами («off-label») в тех случаях, когда их используют при более тяжелых стадиях заболевания (т.е. его прогрессировании) или другом заболевании у пациентов, возраст и пол которых не соответствует указанным в инструкции к препарату, а также при применении не тем способом или не в тех дозах, которые были одобрены регуляторными органами [5]. В большинстве стран мира, включая США, применение препаратов «off-label» признано законным, и во многих случаях принципиально важно для больного.

Известно, что в США исторически была сформирована наиболее строгая система регуляции, направленная на защиту потребителей медицинской про-

дукции [6]. Такая система осуществляется Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA).

Тем не менее, в последние годы FDA в целом в меньшей степени проявляет ограничительные функции [7]. Регуляторная деятельность FDA направлена на достижение баланса между предоставлением врачам свободы применять тактику, основанную на клиническом суждении, и на ограничение возможностей производителей медицинской продукции влиять на тактику врачебных назначений [7].

Следует отметить, что FDA определенно отказывается от регулирования использования лекарственных препаратов или устройств «off-label» [8], таким образом, FDA не имеет полномочий для регулирования клинической практики и поэтому не регулирует применение вмешательств «off-label» [9]. После одобрения FDA применения лекарственного препарата по определенным показаниям с юридической точки зрения оно может использоваться в США по любым показаниям [10,11].

Как часто врачи назначают препараты «off-label»?

Назначение препаратов «off-label» широко распространено, составляя 10-20% от всех выписанных лекарств [12]. Частота такого назначения намного выше в педиатрической и геронтологической практике [12-14]. Вероятность назначения лекарств «off-label» может быть выше у пациентов с угрожающими жизни заболеваниями или с терминальной стадией заболевания, т.е. в тех случаях, когда альтернативные тактики, одобренные регуляторными органами, ограничены или отсутствуют [12,13].

Имеются данные о том, что 21% часто применяемых препаратов назначаются в отсутствие формальных показаний, т.е. «off-label» [15]. В некоторых группах пациентов частота такого назначения может быть даже выше. Например, по данным одного исследования, 78,9% детей выписывались из педиатрического стационара хотя бы с одним назначением лекарственного препарата «off-label» [16]. В педиатрическом отделении неотложной помощи частота применения «off-label» достигала 26,2% [17]. Имеются также данные о высокой частоте применения «off-label» антидепрессантов, противосудорожных препаратов и нейролептиков; причем, с увеличением возраста отмечается увеличение такой частоты [18]. Сообщалось также, что в отделениях интенсивной терапии 36,2% пациентам препараты назначались «off-label» [19].

Следует отметить, что такие часто применяемые препараты, как β -адреноблокаторы, нередко назначают «off-label»; при этом специалисты чаще назначают β -адреноблокаторы в отсутствие официальных

показаний по сравнению с врачами общей практики [20]. При лечении головной боли частота выписанных «off-label» препаратов достигала 47% [21].

Результаты исследования, выполненного во Франции [22], свидетельствовали о том, что в дерматологической практике 14% препаратов назначали «off-label»: наиболее частыми основаниями для такого назначения становились воспалительные заболевания кожи или заболевания, обусловленные реакциями гиперчувствительности. Наиболее часто назначаемыми «off-label» препаратами были местно применяемые кортикостероиды и метотрексат, 70% из указанных препаратов назначались в отсутствие достаточно убедительных доказательств [22].

Регулирование назначения лекарственных препаратов «off-label» в некоторых странах мира

Как указывалось ранее, FDA не запрещает врачам назначать препараты «off-label» [23], и конгресс США продолжает предоставлять юридические основания для предотвращения непосредственного влияния FDA на клиническую практику [23]. Несмотря на то, что многие судебные иски, инициированные пациентами, обосновываются тем, что при назначении врачом препарата «off-label» не было получено информированное согласие пациентов, закон обычно встает на сторону врача, так как отсутствует юридическая обязанность информировать пациента о наличии у препарата одобренных регуляторными органами показаний к применению [13,23,24]. В связи с этим необходимо помнить, что в случае назначения «off-label» официальная информация о соотношении риска и пользы при использовании определенного вмешательства отсутствует [23].

В Европе назначение препаратов «off-label» также не регулируется законами [25]. Европейское законодательство, как и законодательство США, регулирует только распространение медицинских продуктов на рынке, но не применение таких продуктов в клинической практике, которое лишь в отдельных странах находится в компетенции регуляторных органов или включено в квазиправовые документы или рекомендации по надлежащей клинической практике [26]. Таким образом, и в Европе решение о назначении препаратов как по одобренным показаниям (т.е., «on-label»), так и назначение «off-label» принимается на уровне взаимодействия между пациентом и врачом. Правила профессиональной деятельности (как закрепленные законом, так и квазиправовые) не предусматривают ограничения врачей в назначении препаратов только по официально одобренным показаниям («on-label»), так как во многих случаях такое ограничение приведет к конфликту с профессиональными обязанностями [26]. Следовательно, в клинической прак-

тике на национальном уровне применение препаратов «off-label» обычно считается этичным и юридически приемлемым, но с определенными ограничениями [27].

В Соединенном Королевстве к продаваемым на фармацевтическом рынке и назначаемым лекарственным препаратам применяют термины «лицензированные», «нелицензированные» и назначаемые «off-label» [28]. Нередко врачи недостаточно точно понимают такие термины. Действительно, для выхода на рынок все лекарственные препараты в Соединенном Королевстве должны быть одобрены к применению регуляторными органами (MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Получение такого одобрения для применения по определенным показаниям позволяет использовать препарат «on-label», т.е. по показаниям, указанным в краткой характеристике лекарственного препарата (SmPC – Summary of Product Characteristics). Назначение лицензированного препарата не по одобренным показаниям в Соединенном Королевстве, как и других странах, обозначается как назначение «off-label». Если препарат не получил официального одобрения, его обозначают как нелицензированное. Практикующие врачи в Соединенном Королевстве могут назначать лекарственные препараты как указанные в краткой характеристике лекарственного препарата (т.е. «on-label»), так и не указанные в таком документе («off-label») [28]. Более того, врачи в этой стране могут назначать и нелицензированные препараты, если они лицензированы в какой-нибудь стране, или если они произведены в Соединенном Королевстве лицензированным производителем как препараты, предназначенные для «специальных» целей. Таким образом, назначение нелицензированных препаратов или назначение лицензированных препаратов «off-label» врачом, имеющим право назначать терапию, не считается незаконным. Несмотря на то, что назначение нелицензированных препаратов ограничено специальными условиями, такие ограничения не касаются назначения «off-label» лицензированных препаратов. Таким образом, врачи в этой стране должны разграничивать понятия «нелицензированный» лекарственный препарат и «лицензированный», но назначаемый «off-label» [28].

В некоторых европейских странах (в частности, в Бельгии, Италии, Франции, Испании, Швейцарии и Венгрии) приняты специальные нормативные акты, регулирующие применение препаратов «off-label» и имеются подходы надлежащей клинической практики к такому использованию препаратов или соответствующие клинические рекомендации, включая подходы к возмещению затрат на приобретение препаратов, назначаемых «off-label» [26]. Создание таких документов направлено на улучшение знаний об эффективности

и безопасности применения препаратов, назначаемых «off-label». Кроме того, такие документы должны поддерживать фармацевтические компании в намерении расширять лицензирование препаратов сразу после получения результатов исследований. В странах, где не разрабатываются подходы к определению тактики применения вмешательств, назначаемых «off-label», главным аргументом для оправдания инертности по отношению к такой проблеме, становится точка зрения о том, что назначение препаратов «off-label» должно касаться только взаимоотношений врача и пациента, и в нем не должны принимать участие регуляторные органы и органы системы здравоохранения [25].

Авторы обзора, посвященного этическим и правовым аспектам применения препаратов «off-label», считают обоснованным промежуточное решение проблемы такого применения лекарств, которое состоит в следующем [27]: 1) создание согласованного перечня препаратов, которые можно использовать «off-label» (такой перечень должен быть основан на имеющихся научных данных и может регулироваться Европейским медицинским агентством и создаваться при участии представителей разных стран, входящих в Европейский союз); 2) оценка и одобрение использования определенных препаратов «off-label» членами официальных экспертных групп (такая практика принята во Франции).

Почему врачи назначают препараты «off-label»?

Имеется несколько оснований, по которым врачи назначают препарат «off-label». Во-первых, препарат может быть не изучен и, соответственно, не одобрен к применению в определенной популяции пациентов (например, у детей, лиц старческого возраста или беременных) [13]. По данным одного исследования частота назначения β -адреноблокаторов «off-label» достигала 52%; причем, наиболее часто таким образом назначали β -адреноблокаторы кардиологи [20]. Во-вторых, при развитии угрожающих жизни заболеваний или терминальной стадии заболевания врач стремится назначать любое лечение, которое в такой сложной и недостаточно изученной ситуации представляется логичным и доступным, независимо от того, имеется ли официальное одобрение для его использования в такой ситуации [11]. В-третьих, в тех случаях, когда применение препарата, относящегося к определенному классу, было одобрено в определенной клинической ситуации, врачи нередко используют другой препарат, относящийся к такому же классу, в отсутствие формального одобрения к его использованию по таким же показаниям [29]. Кроме того, если патоморфологические и патофизиологические характеристики двух заболеваний сходны, врач может использовать препарат, одобренный к применению для

одного из таких заболеваний, и для лечения другого (например, для лечения как сахарного диабета, так и метаболического синдрома; лечения таких психических заболеваний, как повышенная тревожность, так и посттравматических расстройств) [29].

Роль информирования пациента при назначениях «off-label»

По мнению ряда экспертов в обязанности врача входит предоставление лишь клинической информации, а объяснение пациенту сложностей получения регуляторными органами одобрения к применению препарата по определенным показаниям при назначении препарата «off-label» приведет лишь к затруднениям принятия клинического решения, при котором учитывается мнение пациента [23, 24].

Тем не менее, ряд экспертов предполагает, что при назначении препарата или применении устройства «off-label» большое внимание следует уделять информированию пациента. В целом представляется обоснованным при назначении любого лечения «off-label» объяснять пациенту риск и пользу, связанную с назначением, а также указывать на возможные альтернативные подходы к лечению имеющегося заболевания.

В Португалии в 2014 г. регуляторным органом здравоохранения (Portuguese Health's Direction – DGS) были приняты рекомендации, указывающие на необходимость получения письменного информированного согласия во всех случаях назначения лекарственных препаратов «off-label» [30], причем, при получении такого согласия пациент должен быть информирован о возможных преимуществах терапии и рисках, связанных с ее применением, а также о причинах, по которым врач назначает препарат «off-label» и не назначает одобренный к применению лекарственный препарат. Информация должна быть понятно отражена в медицинской документации для обеспечения защиты как пациента, так и врача.

Пример клинически оправданного использования препаратов «off-label»

Одним из примеров клинически оправданного «off-label» применения препаратов в кардиологии можно привести данные об использовании ивабрадина при заболеваниях, тактика лечения которых недостаточно разработана. К таким заболеваниям можно отнести так называемую несоответствующую синусовую тахикардию – НСТ («inappropriate sinus tachycardia»), которая встречается редко и проявляется в чрезмерном увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) как реакции, не соответствующей выраженности провоцирующего фактора. В таких случаях в качестве стандартной терапии обычно применяют β -адреноблокаторы или недигипиридиновые антагонисты кальция, а также в от-

дельных случаях выполняют вмешательство, направленное на модуляцию синусного узла [31]. Если НСТ развивается у лиц молодого возраста, во многих случаях отмечается непереносимость гипотензивного эффекта стандартной терапии. Кроме того, прием β -адреноблокаторов может вызвать нарушение сексуальных функций и повышенную утомляемость. Имеется несколько описаний серии случаев применения ивабрадина «off-label» при НСТ, а также небольшое число РКИ по оценке его использования, в которое было включено малое число пациентов [32-44]. Первое клиническое наблюдение использования ивабрадина при НСТ было опубликовано в 2008 г. [32], в нем были представлены данные об эффектах приема ивабрадина у женщины 30 лет с НСТ, при которой предшествующее применение β -адреноблокаторов или недигипиридиновых антагонистов кальция было неэффективно. Использование ивабрадина приводило к снижению ЧСС со 101 до 76 уд/мин, эффект терапии оказался устойчивым. В последующем появилось сообщение об использовании ивабрадина у пациента с НСТ и непереносимостью β -адреноблокаторов [33]. В этом случае прием ивабрадина также приводил к существенному снижению ЧСС со 100 до 63 уд/мин. В обоих случаях для достижения максимального эффекта потребовалось применение ивабрадина в суточной дозе 15 мг. Описано успешное использование ивабрадина у пациента с НСТ после трансплантации почки [36], при этом в таком случае отсутствовали приемлемые альтернативы снижения ЧСС, так как прием β -адреноблокаторов был неэффективен, а использование антагонистов кальция невозможно из-за лекарственных взаимодействий с иммуносупрессивной терапией. В последующем были опубликованы более крупные серии случаев, в которых также была отмечена эффективность использования ивабрадина при НСТ [37-41].

Нельзя не отметить также результаты двух перекрестных РКИ по оценке эффектов ивабрадина при НСТ и 1 РКИ по оценке сочетанного применения при НСТ ивабрадина и β -адреноблокатора [42-44]. В ходе выполнения всех трех исследований были отмечено положительное влияние на ЧСС и клинические проявления НСТ применения ивабрадина как изолированно, так и в сочетании с β -адреноблокатором. Несмотря на отсутствие в инструкции показаний к применению ивабрадина при НСТ, в 2015 г. в рекомендации общества аритмологов ивабрадин с классом рекомендаций IIa был включен в перечень возможных подходов к лечению НСТ [45].

Рекомендации по подходам к оценке обоснованности терапии «off-label»

Педиатры при назначениях препаратов или вмешательств «off-label», а также решении вопроса об

обоснованности таких назначений рекомендуют соблюдать следующие условия [46]. Далее представлены наиболее важные из таких рекомендаций.

- Практикующий врач, назначающий препарат, отвечает за принятое решение о том, какой препарат и в какой дозе пациент должен его применять, а также с какой целью.

- Такое решение должно основываться на информации, содержащейся в инструкции к препарату (если доступно), или других данных, доступных для врача.

- Использование препарата как при наличии одобренных показаний, так и в их отсутствие должно основываться на достаточно убедительных научных данных, экспертных медицинских оценках или опубликованных в литературе данных, когда это возможно.

- Применение препарата «off-label» не может считаться неправильным или целью использования не может считаться исследовательской, если назначение препарата основано на достаточно убедительных научных данных, экспертных медицинских оценках или опубликованных в литературе.

- Медицинские учреждения и финансирующие организации не должны ориентироваться на инструкцию к препарату как на единственный критерий, определяющий обоснованность включения препарат в формуляры или возмещения средств, связанных с его применением [46].

В любом случае основная цель применения определенного вмешательства «off-label» состоит в возможном достижении преимуществ терапии у конкретного больного. Решение вопроса о том, у каких пациентов обосновано такое использование терапии, зависит от профессиональной оценки клинической ситуации. Таким образом, в настоящее время, по мнению экспертов [26], термин «off-label» не означает неправильного, незаконного или противопоказанного применения препаратов, а также использования их с исследовательской целью. Клиническое решение о тактике терапии должно всегда основываться на имеющихся лучших доказательствах и учете важности эффектов для данного конкретного пациента [46].

Вредные и опасные последствия применения препаратов «off-label»

Несмотря на то, что применение препарата «off-label» не может априорно считаться врачебной ошибкой, есть случаи, когда использование препаратов «off-label» может считаться необоснованным и/или небезопасным. Например, применение «off-label» фенфлурамина-фентермина приводило к увеличению частоты развития повреждения клапанов сердца [47,48].

Очевидно, что не менее клинически значимые отрицательные последствия могут быть обусловлены не

только применением лекарственного препарата не по показаниям, но и использованием ошибочных доз препаратов, назначаемых по одобренным показаниям (т.е. «on-label»). В случае использования не одобренных к применению доз такое назначение также обозначают как «off-label».

Одним из убедительных примеров таких последствий, связанных с использованием необоснованно сниженных доз препарата, можно считать данные об увеличении риска развития неблагоприятных исходов при применении низких доз прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), которые следует отнести к назначению или применению «off-label». Приведем несколько примеров отрицательных последствий такого назначения ППОАК.

Недавно на Тайване было выполнено наблюдательное исследование, цель которого состояла в сравнении риска развития ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и суммарного показателя клинических преимуществ терапии у лиц монголоидной расы с фибрилляцией предсердий (ФП), которым назначали необоснованно сниженные дозы ривароксабана (т.е. «off-label») и дозы, соответствующие одобренным (т.е. «on-label») [49]. В исследование в целом было включено 2214 пациентов с ФП 20 лет и старше, которые принимали ривароксабан. Анализ частоты развития неблагоприятных исходов выполняли в 2 группах: 1) в группе тактики назначения препарата «on-label» (n=1630), в которой доза ривароксабана соответствовала дозам, применяемым в РКИ ROCKET-AF или J-ROCKET; 2) в группе тактики назначения препарата «off-label» (n=584), в которой доза ривароксабана 10 мг 1 р/сут назначалась при расчетной скорости клубочковой фильтрации более 50 мл/мин. Результаты исследования свидетельствовали о том, в группе «off-label» по сравнению с группой «on-label» существенно почти в 3 раза увеличивался риск развития ишемического инсульта (стандартизованное отношение риска [ОР] 2,75 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,62 до 4,69; $p < 0,001$). Следует также отметить отсутствие статистически значимых различий между группой «off-label» и группой «on-label» по частоте развития внутричерепных кровоизлияний (стандартизованное ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,32 до 1,20; $p = 0,213$). Результаты оказались устойчивыми и при выполнении анализа с учетом предпочтительного применения низкой дозы ривароксабана [49].

Сходные результаты были получены и в ходе выполнения наблюдательного исследования «случай-контроль» RENO [50]. В группу случая было включено 713 пациентов с ФП, у которых в период применения ППОАК развилось острое нарушение мозгового кровообращения ишемической природы (ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового крово-

обращения – ПНМК у 641 и 72 пациентов, соответственно; в 63,9% случаев причина нарушения мозгового кровообращения была обусловлена эмболией из полостей сердца; медиана возраста 80 лет). В группу контроля было включено 700 пациентов с ФП, которые не переносили инсульт или ПНМК в период приема ППОАК (медиана возраста 72 года). По данным многофакторного анализа, назначение «off-label» низких доз ППОАК более чем в 3 раза увеличивало вероятность развития осложнений, обусловленных ишемией (отношение шансов [ОШ]=3,18 при 95% ДИ от 1,95 до 5,85), причем, риск развития таких осложнений был выше при применении необоснованно сниженных доз.

Результаты недавно выполненного систематического анализа наблюдательных исследований по оценке эффектов ППОАК подтверждают мнение о высокой частоте назначения ППОАК «off-label», обусловленной применением необоснованно сниженных доз, а также о неблагоприятных последствиях такого назначения [51]. В анализ были включены данные 75 исследований, в которых большая часть участников применяли ППОАК с целью профилактики развития инсульта при ФП. У части пациентов ППОАК применяли в дозах, соответствующих рекомендуемым, а у части (до 25-50% пациентов в некоторых исследованиях) – в необоснованно высоких или необоснованно сниженных дозах, т.е. «off-label». Прием ППОАК в необоснованно повышенных дозах сопровождался увеличением общей смертности и утяжелением кровотечений. Причем, наиболее неблагоприятные последствия применения необоснованно повышенной дозы чаще отмечались при применении ривароксабана (увеличение риска развития тяжелых кровотечений и инсульта и/или эмболий в сосуды большого круга кровообращения). В то же время назначение необоснованно сниженной дозы апиксабана сопровождалось увеличением риска развития ишемического инсульта почти в 5 раз. Таким образом, «off-label» использование ППОАК, состоящее в назначении доз, не соответствующих рекомендуемым, не позволяет достичь оптимального эффекта от приема ППОАК, сопровождаясь увеличением риска развития инсульта, кровотечений или других нежелательных явлений [51].

Современные и будущие тенденции в уменьшении частоты применения «off-label» прямых пероральных антикоагулянтов

Несмотря на очевидную невозможность выполнения крупных РКИ ППОАК, результаты которых станут основанием для официальных показаний к их использованию при всех сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), сопровождающихся повышенным риском образования тромбов и развития тромбоэмболических осложнений, круг таких показаний все время сужается.

Соответственно, уменьшается число клинических ситуаций, при которых применение препаратов, относящихся к такому классу, будет считаться использованием «off-label».

Далее коротко будут обсуждены результаты РКИ, которые позволили расширить показания к приему ППОАК, или, наоборот, отказаться от их применения по показаниям, которые ранее считались «off-label».

В течение нескольких лет в клинической практике применяли ривароксабан с целью профилактики тромбозов у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), несмотря на отсутствие показаний. Результаты обсервационного исследования, включавшего 26 пациентов с АФС, свидетельствовали о том, что при продолжительности наблюдения, медиана которого достигала 19 мес (межквартильный диапазон от 8 до 29 мес), применение ривароксабана сопровождалось приемлемой эффективностью и безопасностью [52].

Более того, в ходе выполнения исследования II/III фазы, включавшего 116 пациентов с АФС и тромбозами в анамнезе, которое выполнялось для проверки гипотезы о том, что прием ривароксабана по 20 мг 1 р/сут (или по 15 мг 1 р/сут при снижении клиренса креатинина до уровня менее 50 мл/мл) не менее эффективен по сравнению с варфарином по влиянию на эндогенный тромбиновый потенциал, в группе ривароксабана увеличения риска развития тромботических осложнений отмечено не было [53]. Несмотря на то, что основная гипотеза исследования не была подтверждена, авторы сделали вывод о том, что прием ривароксабана в таких случаях можно считать приемлемой альтернативной стандартной терапии варфарином.

Наконец, в ходе выполнения открытого РКИ III фазы, выполненного для проверки гипотезы о не менее высокой эффективности приема ривароксабана по сравнению с варфарином по влиянию на риск тромбозов, в которое было включено 190 пациентов с АФС и тромботическими осложнениями, отмечена отчетливая тенденция к увеличению риска развития повторных тромбозов почти в 2 раза в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина в течение 3 лет наблюдения [54]. Так, частота развития тромбозов в группе ривароксабана и группе варфарина составляла 11,6 и 6,3%, соответственно (ОР=1,83, 95%ДИ от 0,71 до 4,76), инсульт развился у 9 пациентов в группе ривароксабана, и ни у одного пациента в группе антагониста витамина К – АВК (скорректированное ОР 19,0; 95% ДИ от 1,12 до 321,9). Тяжелые кровотечения в группе ривароксабана и группе АВК развились у 6,3 и 7,4% пациентов, соответственно (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,30 до 2,46).

На основании результатов этого исследования в европейских клинических рекомендациях по тактике

лечения эмболии легочной артерии применение ривароксабана при АФС соответствует III классу рекомендаций, т.е. определенно считается неэффективным [55]. Приведенный пример указывает на важность получения доказательств клинической эффективности любого вмешательства при решении вопроса об обоснованности внедрения его в клиническую практику.

Несмотря на применение ППОАК в клинической практике у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, в том числе, у пациентов, находящихся на гемодиализе, в большинстве стран мира применение ППОАК «off-label» началось практически одновременно с началом их использования в клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Несмотря на одобрение экспертами FDA применения апиксабана по 5 мг 2 р/сут у пациентов, находящихся на гемодиализе, имеющихся доказательных данных явно недостаточно для того, чтобы основания для такой тактики считать строго научно обоснованными. Формально тактика применения апиксабана изучалась в ходе выполнения небольшого РКИ RENAL-AF trial (RENal Hemodialysis Patients ALlocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation). В исследование предполагалось включить 762 пациентов с ФП, которые находились на хроническом гемодиализе, но исследование было прекращено досрочно в связи с ограниченным финансированием после включения 154 пациентов. Результаты, позволяющие предположить сходную частоту развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений в группе апиксабана и группе варфарина, были доложены на научных сессиях Американской коллегии кардиологов в 2019 г. [56], но не были опубликованы в рецензируемом журнале. Очевидно, что недостаточная статистическая мощность исследования RENAL-AF не позволяет считать его результаты доказательной основой применения ППОАК у пациентов, находящихся на гемодиализе. Следует также отметить, что в исследовании отсутствовала контрольная группа с применением плацебо, что не позволяло ответить на вопрос о сравнении эффектов приема антикоагулянтов по сравнению с отсутствием терапии.

В настоящее время продолжается открытое РКИ AXADIA study (Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease) по сравнительной оценке применения апиксабана или фенпрокоумона (АВК, одобренного к применению в некоторых странах Европы) у пациентов, находящихся на гемодиализе. В исследование, выполняемое в Германии, предполагалось включить 222 пациента ФП, которые находятся на гемодиализе. Исследование предполагается завершить в июле 2022 г., и его результаты, вероятно, предоставят научные основания для применения апиксабана в такой клинической ситуации [57].

Одна из нерешенных проблем применения антикоагулянтов состоит в тактике их назначения при так называемой субклинической ФП, т.е. при эпизодах ФП, регистрируемых с помощью внутрисердечных, имплантированных или носимых мониторов, которые были подтверждены с помощью регистрации внутрисердечной электрокардиограммы или при просмотре полученных с помощью указанных устройств записей электрокардиограммы [58].

Оптимальная тактика первичной профилактики инсульта остается неизвестной для большинства пациентов с субклинической ФП. В настоящее время продолжаются 2 РКИ, включающие пациентов с субклинической ФП, регистрируемой с помощью имплантированных в сердце устройств, результаты которых предоставят ценную информацию о тактике лечения пациентов с такой ФП. Одно из этих РКИ – ARTESiA (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation) [59]. В это многоцентровое исследование предполагалось включить около 4000 пациентов, которых распределяли в группу приема апиксабана в стандартной дозе, применяемой при ФП, или группу приема аспирина по 81 мг/сут. Эффективность терапии оценивается с помощью основного комбинированного показателя частоты развития инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения, которые подтверждаются при наличии или отсутствии признаков инфаркта мозга по данным диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии.

В исследование NOAH-AFNET 6 (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes Trial) [60] с тремя параллельными группами предполагалось включить 3400 пациентов с имплантированными внутрисердечно водителями ритма или дефибрилляторами, которые имеют возможность регистрации эпизодов частого предсердного ритма (около 90% случаев такие эпизоды обусловлены ФП). Пациентов рандомизировали в группу приема ППОАК эдоксабана, группу приема аспирина и в группу отсутствия антитромботической терапии. Основная цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение антитромботической терапии приведет к снижению частоты развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как инсульт или смерть от осложнений ССЗ. Безопасность терапии будет оцениваться по частоте развития тяжелых кровотечений.

Близкой к проблеме применения ППОАК при субклинической ФП можно считать проблему вторичной профилактики так называемого криптогенного инсульта (точнее, инсульта эмболической природы с неустановленным источником). Результаты двух достаточно крупных РКИ NAVIGATE ESUS (New Approach Rivaroxaban

Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source) [61] и RE-SPECT ESUS trial (Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate versus Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source) [62] не подтвердили гипотезу о том, что применение ППОАК у пациентов с криптогенным инсультом эффективно для профилактики развития повторного инсульта. Следует отметить, что результаты анализа данных об участниках исследования NAVIGATE ESUS в подгруппе пациентов с увеличением левого предсердия более 4,6 см (9% участников) прием ривароксабана по 15 мг 1 р/сут по сравнению с аспирином сопровождался статистически значимым снижением риска развития повторного инсульта на 74% (ОР 0,26; 95%ДИ от 0,07 до 0,94; $p=0,02$) [63]. В связи с этим представляет большой интерес продолжающееся исследование ARCADIA (Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke), в ходе выполнения которого проверяется гипотеза об эффективности приема апиксабана по 5 мг 2 р/сут по сравнению с приемом аспирина по 81 мг/сут у пациентов с эмболическим инсультом с неустановленным источником и признаками кардиомиопатии предсердий. Последнюю диагностировали при негативной составляющей волны Р более 5000 мкВ×мс в отведении V_1 , увеличении концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида более 250 пкг/мл и увеличении индекса диаметра левого предсердий 3 см/м² [64]. Следует отметить, что исследование ARCADIA будет первым РКИ, выполненном для проверки гипотезы о том, что применение антикоагулянта будет эффективно для профилактики развития повторного инсульта у пациентов, не имевших подтвержденной ФП, и предсердной кардиомиопатией.

Важной страницей доказательной истории ППОАК стало получение оснований для их использования «on-label» с целью первичной или вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с активными формами рака. Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) относят к частым осложнениям рака, а также его терапии [65].

Лечение больных с ВТЭ, связанных с наличием рака, представляет собой трудную задачу, а риск развития повторных тромбозов и кровотечений у больных раком выше, чем у больных без рака. Оба осложнения влияют на смертность, могут взаимодействовать с лечением рака, а также приводят к увеличению частоты госпитализаций.

Результаты ранее выполненных исследований, включавших больных раком, у которых были ВТЭ, свидетельствовали о том, что частота развития повторных

тромбозов была меньше при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) в течение 6 мес по сравнению с приемом АВК, а риск развития кровотечения был сходным при использовании обеих тактик лечения [66,67]. Следовательно, в течение определенного периода в соответствии с клиническими рекомендациями в таких случаях считалось обоснованным применение НМГ [68,69].

Результаты РКИ Hokusai VTE Cancer [70] по оценке эффективности приема эдоксабана по сравнению с применением далтепарина с целью вторичной профилактики ВТЭ свидетельствовали о том, что прием эдоксабана был не менее эффективен, чем подкожные инъекции далтепарина по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития повторных венозных тромбозов или тяжелых кровотечений. В группе эдоксабана по сравнению с группой далтепарина была меньше частота развития повторных венозных тромбозов, но выше частота развития тяжелых кровотечений.

В связи с этим заслуживают внимания недавно опубликованные результаты РКИ по оценке эффективности применения апиксабана (по 10 мг 2 р/сут в течение первых 7 дней с последующим приемом по 5 мг 2 р/сут) по сравнению с применением НМГ далтепарина (по 200 МЕ на 1 кг массы тела 1 р/сут в течение первого мес с последующим применением по 150 МЕ на 1 кг массы тела 1 р/сут) для профилактики развития повторных ВТЭ у пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен или эмболии легочной артерии и активной формой рака. В отличие от результатов исследования Hokusai VTE Cancer, данные, полученные в ходе выполнения исследования CARAVAGGIO [71], свидетельствовали не только о не менее высокой эффективности приема апиксабана по сравнению с подкожным введением далтепарина в течение 6 мес, но и об отсутствии увеличения частоты развития тяжелых кровотечений в группе апиксабана, которое было отмечено в группе эдоксабана в исследовании Hokusai VTE Cancer. Повторные ВТЭ в группе апиксабана и группе далтепарина развились у 5,6 и 7,9% пациентов; ОР 0,63 при 9%ДИ от 0,37 до 1,07; $p < 0,001$ для анализа, выполненного для проверки

гипотезы о не менее высокой эффективности применения апиксабана по сравнению с далтепарином). Тяжелые кровотечения в группе апиксабана и группе далтепарина развились у 3,8 и 4% пациентов, соответственно; ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,40 до 1,69; $p = 0,60$). Таким образом, полученные результаты РКИ CARAVAGGIO расширяют показания к применению апиксабана при лечении пациентов с острыми ВТЭ и активной формой рака, а также с целью вторичной профилактики ВТЭ в таких случаях.

Заключение

Оптимальным считается применение лекарственных препаратов по показаниям, указанным в краткой характеристике лекарственного препарата или инструкции по применению препарата, т.е. применение «on-label». Однако имеются клинические ситуации, когда подходы к лечению, эффективность которых доказана в ходе выполнения крупных РКИ, отсутствуют, а вынужденное в таких случаях применение определенного лекарственного препарата может быть официально не одобрено к применению именно при данном заболевании, т.е. применение становится «off-label». Следует помнить, что в большинстве стран мира не запрещено использование препаратов «off-label», хотя считается, что такое применение должно быть обоснованным, а пациент должен быть информирован о возможных последствиях такого применения. Таким образом, представляется обоснованным во всех странах мира привести отношение к назначению препаратов «не по инструкции» (т.е. «off-label») в соответствии с практикой, принятой в большинстве развитых стран.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of the Russian Federation) dated January 14, 2019 No. 4n "On approval of the procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, the procedure for filling out these forms, their accounting and storage" Published on the official online portal of legal information 27.03.19 g. [Cited 04/01/2020]. Available at: <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html> (In Russ.) [Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 14 января 2019 г. №4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации 27.03.19 г. [цитировано 01.04.2020]. Доступно на: <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html>].
2. Kalil A.C. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. 2020 Mar 24. DOI:10.1001/jama.2020.4742. [Epub ahead of print].
3. Chen Z., Hu J., Zhang Z., et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>. DOI:10.1101/2020.03.22.20040758.
4. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. [cited by April 01, 2020]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en-0.pdf, para VI.A.2.1.2.
5. Bauman N.L., Sandefur C. Restoring Free Speech in Medicine: How state lawmakers can overcome FDA regulations that keep doctors and payers in the dark. Goldwater Institute, at 3, June 6, 2017 [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=2982168>.

6. O'Reilly J., Dalal A. Off label or out of bounds? Prescriber and marketer liability for unapproved uses of FDA-approved drugs. *Ann Health Law*. 2003;12(2):295-324.
7. Mello M., Studdert D.M., Brennan T.A. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1557-66. DOI:10.1056/NEJMHle0807695.
8. Code of Federal Regulations. 21CFR312.2. Investigational new drug application [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.2>.
9. Ventola C.L. Off-label drug information: regulation, distribution, evaluation, and related controversies. *PT*. 2009;34(8):428-40.
10. Mithani Z. Informed consent for off-label use of prescription medications. *Virtual Mentor*. 2012;14(7):576-81. DOI:10.1001/virtualmentor.2012.14.7.oped1-1207.
11. Meadows W.A., Hollowell B.D. "Off-label" drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *Int J Impot Res*. 2008;20(2):135-44. DOI:10.1038/sj.jir.3901619.
12. Fitzgerald A.S., O'Malley P.G. Staying on track when prescribing off-label. *Am Fam Physician*. 2014;89:4-5.
13. Wittich C.M., Burkle C.M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982-90. DOI:10.1016/j.mayocp.2012.04.017.
14. Gazarian M., Kelly M., McPhee J.R., et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8. DOI:10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.
15. Radley D.C., Finkelstein S.N., Stafford R.S. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-6. DOI:10.1001/archinte.166.9.1021.
16. Shah S.S., Hall M., Goodman D.M., et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(3):282-90. DOI:10.1001/archpedi.161.3.282.
17. Qureshi Z.P., Liu Y., Sartor O., et al. Enforcement actions involving Medicaid fraud and abuse, 1996-2009. *Arch Intern Med*. 2011;171(8):785-7. DOI:10.1001/archinternmed.2011.142.
18. Chen H., Reeves J.H., Fincham J.E., et al. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia Medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:972-82. DOI:10.4088/jcp.v67n0615.
19. Lat I., Micek S., Janzen J., et al. Off-label medication use in adult critical care patients. *J Crit Care*. 2011;26:89-94. DOI:10.1016/j.jcrrc.2010.06.012.
20. Lin H.W., Phan K., Lin S.J. Trends in off-label beta-blocker use: a secondary data analysis. *Clin Ther*. 2006;28(10):1736-46. DOI:10.1016/j.clinthera.2006.10.015.
21. Loder E.W., Biondi D.M. Off-label prescribing of drugs in specialty headache practice. *Headache*. 2004;44:636-41. DOI:10.1111/j.1526-4610.2004.04121.x.
22. Picard D., Carvalho P., Bonnavia C., et al. Evaluation des prescriptions hors AMM en Dermatologie [Assessment off-label prescribing in dermatology]. *Ann Dermatol Venerol*. 2003;130: 507-10. DOI:AD-05-2003-130-5-0151-9638-101019-ART3.
23. Ratner M. Pfizer settles largest ever fraud suit for off-label promotion. *Nat Biotechnol*. 2009;27(11):961-2. DOI:10.1038/nbt1109-961.
24. Kmietowicz Z. Eli Lilly pays record \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine. *BMJ*. 2009;338:b217. DOI:10.1136/bmj.b217.
25. Weda M., Hoebert J., Vervloet M., et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union (2019) [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1/10.2875/464022>.
26. Schrier L., Hadjipanayis A., Stiris T., et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):839-847. DOI:10.1007/s00431-019-03556-9.
27. Lenk C., Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:537-46. DOI:10.2147/TCRM.S40232.
28. Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2615-25. DOI:10.1111/bcp.13394.
29. Stafford R.S. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427-9. DOI:10.1056/NEJMp0802107.
30. França K., Litewka S. Controversies in off-label prescriptions in dermatology: the perspective of the patient, the physician, and the pharmaceutical companies. *Int J Dermatol*. 2019;58:788-94. DOI:10.1111/ijd.14222.
31. Oliphant C.S., Owens R.E., Bolorunduro O.B., Jha S.K. Ivabradine: A Review of Labeled and Off-Label Uses. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:337-47. DOI:10.1007/s40256-016-0178-z.
32. Schulze V., Steiner S., Hennersdorf M., Strauer B.E. Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia: a case report. *Cardiology*. 2008;110:206-8. DOI:10.1159/000111931.
33. Retegui G., Quintero M., Ruiz-Borrell M., Revello A. Ivabradine as a treatment option for inappropriate sinus tachycardia. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:576-88. DOI:10.1016/s1885-5857(09)17843-2.
34. Winum P.F., Cayla G., Rubini M., et al. A case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia and cured by ivabradine. *PACE*. 2009;32:942-4. DOI:10.1111/j.1540-8159.2009.02414.x.
35. Settle A., Martino A., Liyo E., Calo L. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:815-7. DOI:10.1111/j.1540-8167.2009.01699.x.
36. Goyal V.K., Godara S., Sadasukhi T.C., Gupta H.L. Management of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine in a renal transplant recipient. *Drug Discov Ther*. 2014;8:132-3. DOI:10.5582/dtt.2014.01023.
37. Zellerhoff S., Hinterseer M., Felix Krull B., et al. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2010;382(5-6):483-6. DOI:10.1007/s00210-010-0565-y.
38. Calo L., Rebecchi M., Sette A., et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm*. 2010;7:1318-23. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.05.034.
39. Benezet-Mazuecos J., Rubio J.M., Farre J., et al. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients. *PACE*. 2013;36:830-6. DOI:10.1111/pace.12118.
40. Ptaszynski P., Kaczmarek K., Ruta J., et al. Ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients after successful radiofrequency catheter ablation of atrioventricular node slow pathway. *PACE*. 2013;36:42-9. DOI:10.1111/pace.12018.
41. Boeken U., Assmann A., Mehdiyani A., et al. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia after cardiac surgery: alternative to b-blockers? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:119. DOI:10.1055/s-0031-1297766.
42. Cappato R., Castelvecchio S., Ricci C., et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1323-9. DOI:10.1016/j.jacc.2012.06.031.
43. Ptaszynski P., Kaczmarek K., Ruta J., et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace*. 2013;15:116-121. DOI:10.1093/europace/eus204.
44. Ptaszynski P., Kaczmarek K., Ruta J., et al. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:338-44. DOI:10.1177/1074248413478172.
45. Sheldon R.S., Grubb B.P. II, Olshansky B., et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12:e41-63. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
46. Frattarelli D.A., Galinkin J.L., Green T.P., et al. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133:563-7. DOI:10.1542/peds.2013-4060.
47. Connolly H.M., Cray J.L., McGoon M.D., et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenentermine. *N Engl J Med*. 1997;337:581-8. DOI:10.1056/NEJM199708283370901.
48. Friedman M.A., Woodcock J., Lumpkin M.M., et al. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*. 1999;281:1728-34. DOI:10.1001/jama.281.18.1728.
49. Cheng W.H., Chao T.F., Lin Y.J., et al. Low-Dose Rivaroxaban and Risks of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2019;50:2574-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025623.
50. Paciaroni M., Agnelli G., Caso V., et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke*. 2019;50(8):2168-74. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025350.
51. Santos J., António N., Rocha M., Fortuna A. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Oct 20. DOI:10.1111/bcp.14127. [Epub ahead of print].
52. Noel N., Dutasta F., Costedoat-Chalumeau N., et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):680-5. DOI:10.1016/j.autrev.2015.03.007.
53. Cohen H., Hunt B.J., Efthymiou M., et al.; RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3(9):e426-436. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30079-5.
54. Ordi-Ros J., Sáez-Comet L., Pérez-Conesa M., et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2019 Oct 15. DOI:10.7326/M19-0291. [Epub ahead of print].
55. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
56. Pokorney S.D. American College of Cardiology Webpage, AHA 2019 Presentation Slides for the RENAL-AF Trial [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=469e5bd884f4d2bb8ec183e71521637>.
57. Reinecke H., Jurgensmeyer S., Engelbertz C., et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022690. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022690.
58. Noseworthy P.A., Kaufman E.S., Chen L.Y., et al. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(25):e944-e963. DOI:10.1161/CIR.0000000000000740.
59. Lopes R.D., Alings M., Connolly S.J., et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J*. 2017;189:137-45. DOI:10.1016/j.ahj.2017.04.008.
60. Kirchhof P., Blank B.F., Calvert M., et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017;190:12-8. DOI:10.1016/j.ahj.2017.04.015.
61. Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191-201. DOI:10.1056/NEJMoa1802686.
62. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-17. DOI:10.1056/NEJMoa1813959.

63. Busko M. Rivaroxaban May Reduce Stroke After ESUS With Large Left Atrium [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/904151>.
64. Kamel H., Longstreth W.T. Jr, Tirschwell D.L., et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207-14. DOI:10.1177/1747493018799981.
65. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117:219-30. DOI:10.1160/TH16-08-0615.
66. Lyman G.H., Bohlik K., Falanga A., American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 2015;11:e442-e444. DOI:10.1200/JOP.2015.004473.
67. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
68. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53. DOI:10.1056/NEJMoa025313.
69. Lee A.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G., Bauersachs R., et al.; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-86. DOI:10.1001/jama.2015.9243.
70. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948.
71. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Mar 29. DOI:10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print].

About the Author:

Sergey R. Gilyarevskiy – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Сведения об авторе:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

ЮРИЙ ИСАЕВИЧ ГРИНШТЕЙН

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

21 апреля 2020 года известному российскому терапевту и кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой терапии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Юрию Исаевичу Гринштейну исполнилось 70 лет.



В 1975 г. Ю.И. Гринштейн окончил лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института. В 1976-1980 гг. он – врач лаборатории гемодиализа Краевой больницы, где выполнял наложение артерио-венозных шунтов и сосудистых анастомозов, проводил сеансы гемодиализа больным с острой и хронической почечной недостаточностью, был одним из основоположников хронического гемодиализа в Красноярском крае. С 1980 г. – ассистент кафедры внутренних болезней №2 Красноярского медицинского института, а с 1993 г. доцент этой же кафедры. В 1985 г. защитил в Москве кандидатскую диссертацию, в 1994 г. – докторскую в Сибирском медицинском университете в г. Томске. С 1993 г. – заведующий кафедрой терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки (ныне Институт последипломного образования) Красноярского медицинского университета.

С 1996 по 1998 гг. Ю.И. Гринштейн – проректор КрасГМА по лечебной работе и последипломному образованию. С 1998 г. по 2003 г. он заведовал кафедрой и одновременно возглавлял краевой Центр интенсивной кардиологии и сердечно-сосудистой

хирургии на этапе его становления, внес существенный вклад в развитие современных технологий в кардиологии и кардиохирургии в Красноярском крае. Им были налажены тесные контакты с ведущими кардиохирургическими центрами страны и за рубежом, позволившие подготовить квалифицированные кардиохирургические кадры, и в достаточно короткие сроки начать операции на открытом сердце. За годы его руководства Центром в клинике стали выполняться операции коронарного шунтирования, протезирования клапанов сердца, быстрыми темпами развивалась инвазивная кардиология.

Научные интересы Ю.И. Гринштейна весьма широки и связаны с изучением молекулярно-клеточных механизмов прогрессирования патологии сосудов и гемостаза различного генеза, а также разработкой новых методов ранней диагностики и лечения ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, патологии почек. Хорошо известны его работы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам и изучению предикторов сосудистых тромбозов, а также работы последнего пятилетия по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

в Красноярском крае в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Юрий Исаевич – постоянный участник конгрессов в России и за рубежом, его доклады и лекции по актуальным вопросам терапии и кардиологии хорошо известны специалистам. Ю.И. Гринштейн – член Российского и Европейского общества кардиологов, член профильной комиссии МЗ РФ по кардиологии, член Центрального совета Российского научного медицинского общества терапевтов, председатель Научно-практического общества терапевтов Красноярского края и председатель регионального отделения РМОАГ, член редакционной коллегии журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Креативная кардиология», «Неотложная кардиология», «Сибирский медицинский журнал, Томск», «Сибирское медицинское обозрение», «Тихоокеанский медицинский журнал», «Кардиология: новости, мнения, обучение».

Под руководством Ю.И. Гринштейна защищено 20 диссертационных работ, он – автор 570 печатных работ, 6-ти монографий, пособия для врачей «Неотложная помощь в терапии и кардиологии», 23-х патентов РФ на изобретения, 76-ти рационализаторских предложений. На протяжении многих лет он успешно занимается образовательной деятельностью в области клиники внутренних болезней и кардиологии, много сил отдает любимой клинической работе. Подготовленные Юрием Исаевичем специалисты работают как в России, так и за рубежом, при этом он уделяет боль-

шое внимание работе с молодежью, подготовке высококвалифицированных научно-педагогических кадров. Аспиранты и ученики Юрия Исаевича выступают с докладами на крупных российских и европейских конгрессах кардиологов, побеждают на российских интеллектуальных конкурсах специалистов.

Ю.И. Гринштейн – региональный руководитель 15 крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности лекарственных средств.

В 2014 г. Юрию Исаевичу присвоено почетное звание «Заслуженный врач России», он награжден знаком «Отличник здравоохранения», является лауреатом профессорской премии мэра г. Красноярска.

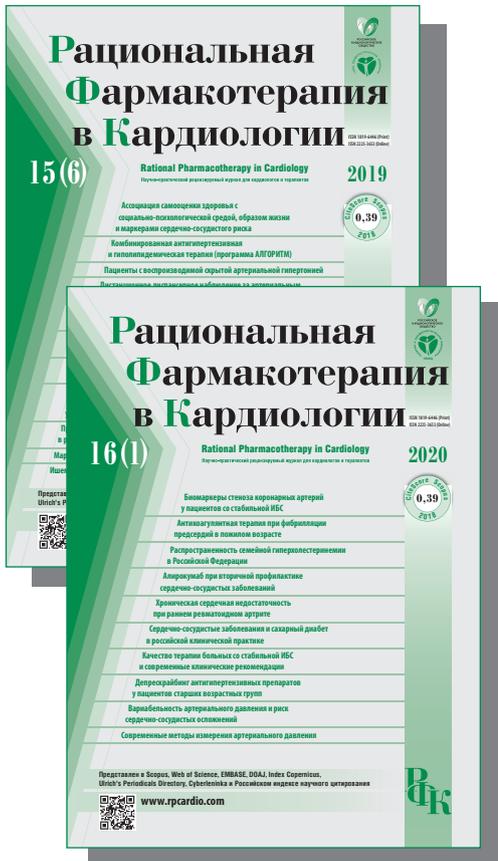
Юрий Исаевич Гринштейн – высококвалифицированный специалист в терапии и кардиологии, он хорошо известен как врач-интернист, педагог и ученый-исследователь.

Ученики и коллеги поздравляют Юрия Исаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья и новых творческих достижений.

*Редколлегия журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
с удовольствием присоединяется к поздравлению
и пожеланиям учеников и коллег Юрия Исаевича*

Received/Поступила: 13.04.2020

Accepted/Принята в печать: 14.04.2020



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.

2020

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

Кассир



Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

Европейский стандарт здоровья

- Снижает количество приступов стенокардии
- Оказывает кардиопротективное действие
- Улучшает качество жизни
- **Улучшает прогноз ИБС**



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-ФАРМА

Никорандил включен в рекомендации:

- «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», 2011
- класс рекомендаций I, уровень доказательств B
- «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика», 2014

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



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, варденафил); 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 амилнитрит) 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; РГЦ – 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