

Чтобы больше времени не думать о давлении

**Ордисс® (кандесартан) удерживает
целевое артериальное давление
дольше других препаратов^{1,3,4}**

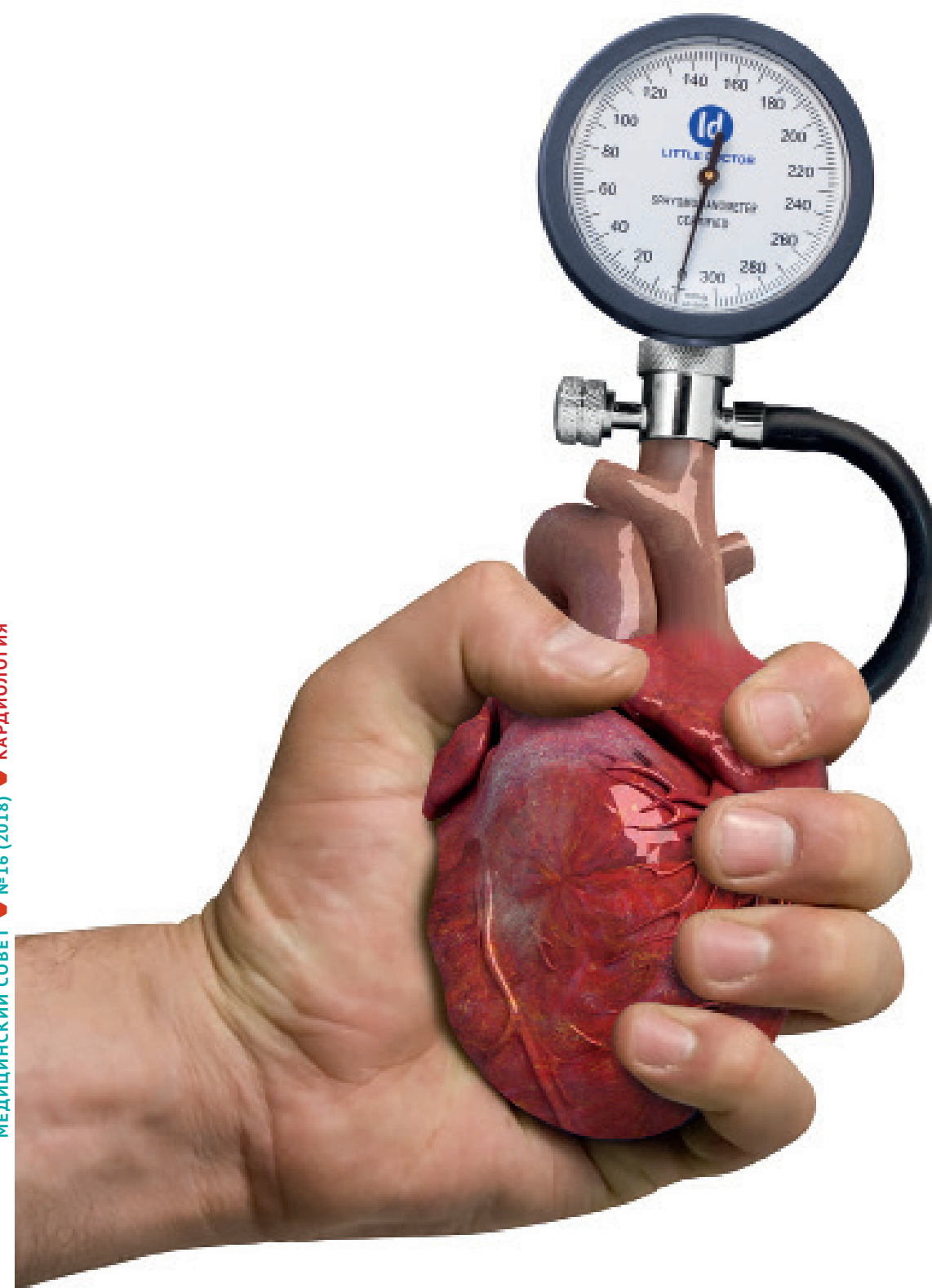


ЦЕЛЕВОЕ ДОЛЖИ

THE UNIVERSITY OF THE STATE OF NEW YORK

Pharmaceuticals, Inc.
P.O. Box 10000, Morris, IL 61201-0000
Tel. 815/641-1200, Fax 815/641-1201
www.merck.com

tevo



Нам важно Заботиться о здоровье своих близких и делать Разумный выбор лекарств



Разумная альтернатива известным западным брендам



Клопидогрел-Акрихин

МНН: клопидогрел

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство

Показания к применению: профилактика тромботических осложнений у пациентов после инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, у больных атеросклерозом.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг № 30

Лизиноприл-Акрихин

МНН: лизиноприл

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Показания к применению: артериальная гипертензия; раннее лечение острого инфаркта миокарда; хроническая сердечная недостаточность; диабетическая нефропатия.*

Форма выпуска: таблетки 5, 10, 20 мг № 30

Аторвастатин (Акрихин)

МНН: аторвастатин

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство

Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия, смешанная гиперлипидемия.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 10 и 20 мг № 30, 20 мг № 90



УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы
* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:
профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**
Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.
Подписка на II полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

- «Пресса России» индекс **88144**
- «Подписные издания», Официальный каталог ФГУП «Почта России» индекс **П5802**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде: (8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г. Киров, тел. (8332) 37-72-11

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52 регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 @podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro, на выставках и семинарах, e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №9–18 (июль – декабрь) 2018 год	комплект	1	3 630,00
	Итого			3 630,00
	В том числе НДС			330,00
	Всего к оплате			3 630,00
		К оплате: три тысячи шестьсот тридцать рублей 00 коп.		
		Руководитель предприятия _____ (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

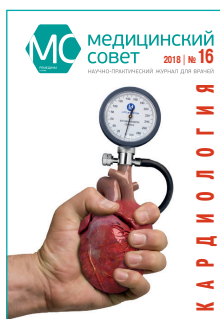
105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



№16 2018

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**О.Д. ОСТРОУМОВА, А.И. КОЧЕТКОВ, Т.М. ОСТРОУМОВА, Е.Е. ПАВЛЕЕВА**

Церебропротективные свойства блокаторов рецепторов к ангиотензину II: фокус на кандесартан

14

М.В. ЖУРАВЛЕВА, А.Ю. ЛЕБЕДЕВА

Организация лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями в г. Москве на примере легочной артериальной гипертензии

24

ARTERIAL HYPERTENSION**O.D. OSTROUMOVA, A.I. KOCHETKOV, T.M. OSTROUMOVA, E.E. PAVLEEVA**

Cerebroprotective effects of angiotensin ii receptor blockers: candesartan focus

M.V. ZHURAVLEVA, A.Yu. LEBEDEVA

Organization of pharmacological support of patients with rare diseases in Moscow as exemplified by pulmonary arterial hypertension

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**О.Л. БАРБАРАШ, В.В. КАШТАЛАП**

Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз?

32

И.И. ШАПОШНИК, Н.В. ВВЕДЕНСКАЯ

Особенности диагностики и лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при исходно нормальном артериальном давлении

40

Ю.А. КАРПОВ

Ишемическая болезнь сердца: как повысить эффективность лечения?

46

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, В.Л. ЮН, Ю.А. ВАСЮК, Е.Ю. МАЙЧУК, А.И. МАРТЫНОВ

Опыт применения ацетилсалициловой кислоты у коморбидного пациента с ИБС и СД 2-го типа

54

В.П. ЛУПАНОВ

Выбор неинвазивной нагрузочной пробы в диагностике ишемической болезни сердца (научный обзор)

62

ISCHEMIC HEART DISEASE**O.L. BARBARASH, V.V. KASHTALAP**

A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize the prognosis?

I.I. SHAPOSHNIK, N.V. VVEDENSKAYA

Features of diagnosis and treatment of patients with stable coronary artery disease at initially normal arterial pressure

KARPOV Yu.A.

Coronary heart disease: how to improve the effectiveness of treatment?

G.N. GOROKHOVSKAYA, V.L. YUN, Yu.A. VASYUK, E.Yu. MAICHUK, A.I. MARTYNOV

The experience of using acetylsalicylic acid in a comorbid patient with cad and type 2 diabetes

V.P. LUPANOV

Selection of non-invasive load procedure in diagnosis of ischemic heart disease (review)

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**Ю.В. КОТОВСКАЯ, А.В. РОЗАНОВ, Д.Х. КУРАШЕВ, О.Н. ТКАЧЕВА**

Сердечная недостаточность и синдром старческой астении

72

HEART FAILURE**Yu.V. KOTOVSKAYA, A.V. ROZANOV, D.H. KURASHEV, O.N. TKACHEVA**

Heart failure and senile asthenia syndrome

Е.В. ФИЛИППОВ

Миокардит как причина хронической сердечной недостаточности

80

E.V. FILIPPOV

Myocarditis as a cause of chronic heart failure

КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ

С.В. ВОРОБЬЕВ, Е.Ю. ПЕТРОВСКАЯ, Н.А. КУЗЬМЕНКО, И.А. ХРИПУН

Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

А.В. СВАРОВСКАЯ, А.А. ГАРГАНЕЕВА

Оценка влияния таурина на течение ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, у больных, перенесших коронарную реваскуляризацию

Д.А. ЛЕБЕДЕВ, А.Ю. БАБЕНКО

Применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. От результатов клинических исследований до практического применения в России

ПРАКТИКА

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, М.В. ГОЛШМИД, И.М. КУЗЬМИНА, И.И. СЕНИЦИНА

Новые клинические и фармакологические аспекты применения аторвастатина с целью первичной и вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

О.В. ДЫМОВА

Современные биомаркеры в кардиологии

ДИССЕРТАНТ

М.Н. ДОРОФЕЕВА, Ж.М. СИЗОВА, Е.В. ШИХ, Н.И. ЛАПИДУС, К.А. РЫЖИКОВА, Н.П. ДЕНИСЕНКО, Е.А. ГРИШИНА, Д.А. СЫЧЕВ

Влияние омепразола на гипотензивный эффект амлодипина в зависимости от генетических особенностей пациента

В.С. ПЕТРОВ

Качество жизни у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца

COMORBID PATIENT

S.V. VOROB'YEV, E.U. PETROVSKAYA, N.A. KUZ'MENKO, I.A. KHRIPUN

A new drug in the complex therapy of diabetes mellitus. Post-registration experience in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.

A.V. SVAROVSKAYA, A.A. GARGANEEVA

Evaluation of the effect of taurine on the course of coronary artery disease associated with diabetes of the 2nd type, in patients undergoing coronary revascularization

D.A. LEBEDEV, A.Yu. BABENKO

Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors from clinical trial results to practical application in Russia

PRACTICE

S.R. GILYAREVSKY, M.V. GOLSHMID, I.M. KUZMINA, I.I. SINITSINA

New clinical and pharmacological aspects of the use of atorvastatin for primary and secondary prevention of complications of cardiovascular diseases

O.V. DYMOVA

Modern biomarkers in cardiology

DISSERTANT

M.N. DOROFEEVA, Zh.M. SIZOVA, E.V. SHIKH, N.I. LAPIDUS, K.A. RYZHIKOVA, N.P. DENISENKO, E.A. GRISHINA, D.A. SYCHEV

Effect of omeprazole on the hypotensive efficacy of amlodipine depending on the genetic characteristics of patients

V.S. PETROV

Quality of life in patients with chronic rheumatic heart disease

86

94

100

110

118

124

130



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Е. В. ШЛЯХТО, академик РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Королева И.А., д.м.н., профессор, кафедра клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилесская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Рычкова О.А., д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения администрации г. Тюмени, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Наталья Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 18 сентября 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Issue: E.V. SHLYAKHTO, Acad. of RAS

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Alekseeva LI, MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov MB, Acad. of RAS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Diabetology

Apolikina IA, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation of the FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology B.I. of the RF Ministry of Health, Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Bogachev VYu, MD, Prof, Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin BM, MD, Prof, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Garashchenko TI, MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Gasilina ES, MD, Head of the Department of Paediatric Infections, GBOU VPO Samara State Medical University of the RF Ministry of Health

Goncharova OV, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. The Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Zaplatnikov AL, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, the Department of Paediatrics

Zakharova IN, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Irina NI, MD, Prof, Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Centre, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov AA, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Director General of FSUE Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Federal Agency for Scientific Organizations

Koroleva IA, MD, Prof., Postgraduate Clinical Medicine Department of Reaviz Medical University, Samara

Kryukov AI, MD, Prof, Director of GBUZ Sverzhskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute J.I. of the Moscow Health Department

Leonova MV, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Maev IV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology

Melnikova IYu, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko GA, Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, FGBU Endocrinology Research Centre of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin ON, MD, Prof, Head of the Department of Gastroenterology of the Central State Medical Academy of the Administration of the RF President

Mkrtumyan AM, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov EL, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina IL, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, FGBU V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre of RF Ministry of Health, St. Petersburg

Nikiforov VS, MD, Prof, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

Nedogoda SV, MD, Prof, Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volga State Medical University

Parfenov VA, MD, Prof, Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya VN, MD, Prof, Deputy Director for Research, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Rachin AP, MD, Prof, Head of the Department of Evolutionary Neurology and Neurophysiology of the Russian Research Centre for Medical Rehabilitation and Balneology at the RF Ministry of Health

Rusakov IG, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Rychkova OA, MD, Chief External Expert, Allergist-Immunologist, Department of Health of Tyumen Administration, Head of the Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine and Course in Immunology and Allergy, FGBU VO Tyumen State Medical University of the RF Ministry of Health

Ryazantsev SV, MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin VM, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov VF, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FGBU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov VN, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Acad. of RAS, MD, Prof, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Sukhikh GT, Acad. of RAS, MD, Prof, Director of FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Taranushenko TE, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Shestakova MV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director of FGBU Endocrinology Research Center of the RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, FGBU ERC

Shlyakhto EV, Acad. of RAS, MD, Prof, Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yavelov IS, MD, FGBU State Research Centre for Preventive Medicine of RF Ministry of Health

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising.

The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

НАЙДЕН НОВЫЙ СПОСОБ БОРЬБЫ С ОЖИРЕНИЕМ

Воздействие на млечные сосуды может сократить количество жиров, проникающих в ткани. Исследователи изучали различные пути превращения нездоровой белой жировой ткани в бурую для борьбы с ожирением. Ученые из США полагают, что им удалось найти мишень для предотвращения усвоения жира. После потребления жиров они переносятся хиломикронами из пищеварительной системы в кровотоки.

Хиломикроны поглощаются клетками организма через лимфатические (млечные) сосуды. Ученые установили, что их сужение может предотвратить попадание хиломикров в ткани.

Ранее проведенные исследования показали, что ингибирование выработки фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), белка, который стимулирует формирование кровеносных сосудов, блокирует рост млечных сосудов, что ограничивает усвоение жиров, однако механизм данного процесса оставался неясным.

В ходе нового исследования ученые использовали мышей, у которых нормально вырабатывались два рецептора VEGF-A, названных FLT1 и NRP1. Группа ученых генетически модифицировала мышей и удалила FLT1 и NRP1 в эндотелиальных клетках. В течение восьми недель рацион мышей имел высокое содержание жира. У мышей, у которых не функционировали рецепторы, не увеличилась масса тела, в то время как у мышей, у которых нормально функционировали рецепторы, масса тела увеличилась вдвое. Ученые показали, что удаление двух рецепторов приводит к чрезмерной активации сигналинга VEGF-A. Таким образом, любые агенты, активирующие сигналинг VEGF-A, могут привести к подобным результатам.

Группа ученых обнаружила, что ингибитор Rho-киназы, который широко используется для лечения глаукомы, также предотвращает усвоение жиров. Ученые полагают, что млечные сосуды могут стать мишенью для разработки новых методов лечения ожирения, учитывая, что в настоящее время уже существуют препараты, которые воздействуют на них, такие как ингибиторы Rho-киназы.



РОССИЙСКИЕ КАРДИОХИРУРГИ СОЗДАЛИ ПРОТЕЗ АОРТЫ, КОТОРЫЙ ВТРОЕ ДЕШЕВЛЕ АНАЛОГОВ

По словам ученых, стоимость схожего импортного протеза достигает 15 тыс. евро.

Специалистами Национального медицинского исследовательского центра им. Мешалкина разработан отечественный гибридный протез аорты, который будет в три раза дешевле зарубежных аналогов. Сотрудник центра хирургии аорты и коронарных артерий клиники Максим Ляшенко рассказал, что отечественный гибридный протез аорты будет в 3–4 раза дешевле зарубежных аналогов. Одним из его преимуществ является то, что материалы протеза не пропускают кровь, что позволяет избежать кровотечений. Доступная цена позволит проводить операции большему количеству пациентов. Протез состоит из металлического каркаса (стент-графта), выполняющего роль сосудов, и синтетической части. Ученый рассказал, что гибридные протезы устанавливаются пациентам с острыми или хроническими заболеваниями аорты: заболеваниями соединительной ткани, аневризмами, расслоением аорты, приводящим к нарушению кровообращения в организме.



УЧЕНЫМИ НАЗВАН ПРОДУКТ, КОТОРЫЙ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ СТРЕССА И АГРЕССИВНОСТЬ

Обнаружено, что употребление ненасыщенных омега-3 жирных кислот существенно снижает уровень стресса и агрессивность. Ученые из Университета Массачусетс-Лоуэлл выяснили, что регулярное употребление ненасыщенных омега-3 жирных кислот существенно снижает уровень стресса и агрессивности.

Исследование, проведенное учеными, показало, что дети, принимающие пищу с высоким содержанием омега-3, ведут себя спокойнее сверстников, что также оказывает положительный эффект на нервную систему их родителей. Специалисты считают, что агрессивное и даже преступное поведение отчасти зависит от биологических факторов. Авторы исследования полагают, что восполнение недостатка необходимых кислот позволит предотвратить антисоциальное поведение.

Автор публикации подчеркивает, что стресс может вызвать физиологические изменения, приводящие к увеличению агрессивного и импульсивного поведения. По словам ученых, омега-3 не только обладает седативным эффектом, но и улучшает работу мозга, память и внимание. Одними из лучших источников омега-3 являются морепродукты.



УЧЕНЫЕ НАШЛИ СПОСОБ СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Ученые из Швеции установили, что правильно разработанная стратегия лечения и воздержание от курения могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных СД 2. Исследование показало, что у пациентов с СД 2 со всеми факторами риска в пределах терапевтической мишени наблюдался чрезвычайно низкий риск преждевременной смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Исследование основано на анализе данных приблизительно 300 000 пациентов с СД 2 в период с 1998 по 2014 г. Результаты показали, что есть пациенты с СД 2, у которых риск преждевременной смерти, инфаркта миокарда и инсульта был повышен не более чем на 10% по сравнению с населением в целом. Риск развития сердечной недостаточности в данной группе на 45% выше, чем в контрольной группе. Однако ученые отмечают, что есть пациенты с СД 2, у которых риск инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта в 10 раз выше и риск преждевременной смерти в 5 раз выше по сравнению с участниками контрольной группы. Ученые установили, что курение является наиболее важным фактором риска преждевременной смерти, в то время как повышенный уровень глюкозы в крови является наиболее опасным фактором развития инфаркта миокарда и инсульта. Необходимо оптимизировать пять основных факторов риска (артериальное давление, долгосрочный уровень глюкозы в крови, липидный статус, курение и функция почек) с помощью существующих мер воздействия. Ученым удалось показать, что данные риски могут быть значительно снижены и в некоторых случаях полностью исключены.



Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



Разумная альтернатива известным западным брендам

NEW



код АТХ: A08AB01. Рег. №: ЛП-001485

Орлистат-Акрихин

МНН: орлистат

Фармакотерапевтическая группа:
ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

Показания к применению: длительная терапия пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) или пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥ 28 кг/м²), имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой*.

Форма выпуска:
капсулы 120 мг № 42, № 84

NEW



код АТХ: A08AB01. Рег. №: ЛП-002322

Орлистат (Акрихин)

МНН: орлистат

Фармакотерапевтическая группа:
ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

Показания к применению:
снижение избыточной массы тела (ИМТ ≥ 28 кг/м²) при применении в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров*.

Форма выпуска:
капсулы 60 мг № 42

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ЭПИДЕМИЯ АЛЛЕРГИИ

В последние десятилетия заболеваемость аллергией стремительно растет. По утверждению экспертов ВОЗ, в период с 2001 по 2010 г. число аллергиков в мире увеличилось на 20%. По их же прогнозам, к 2025 г. недуг охватит 50% населения Земли, а к 2050 г. – его бо́льшую часть [1]. Неофициальные данные по распространенности аллергии выше в 2–3 раза, т. к. далеко не все страдающие от аллергии обращаются к врачу. Более того, сегодня заболевание нередко протекает в тяжелой, необычной форме, что приводит к сложностям в диагностике и лечении.

Резкий всплеск заболеваемости аллергией связан с усилением аллергенной нагрузки на человека, с изменением его способности реагировать на эту нагрузку. Ухудшающаяся экологическая ситуация и, как следствие, повышенная проницаемость барьерных тканей, нерациональное питание, неадекватная лекарственная терапия, в частности бесконтрольное использование антибиотиков, возрастающие стрессовые нагрузки, малоподвижный образ жизни, а также изменения в климате приводят к тому, что подверженность организма человека воздействию аллергенов, даже тех, которые существовали всегда, значительно повышается. Международная статистика указывает, что современные строительные технологии, используемые при постройке жилищ, офисов и предприятий, повсеместное использование синтетических материалов приводят к ухудшению малой экологии и, следовательно, к повышенной чувствительности организма к аллергенам.

Однако самым важным фактором риска для развития аллергии является наследственность. Если один из родителей болен аллергией, то вероятность ее развития у ребенка достигает 30–40%. Если этим заболеванием страдают оба родителя – риск составляет 70–75%. По наследству передается не само заболевание, а предрасположенность к нему. Стоит обратить внимание на важность грудного вскармливания новорожденного хотя бы до 6 месяцев, что позволяет нивелировать появление аллергии в дальнейшем.

Механизм действия аллергии следующий: при аллергии активизируется ее главный виновник – биологически активное вещество «гистамин», которое при контакте организма с аллергеном выбрасывается из клеток в общий кровоток в больших количествах.

Гистамин:

- сужает мышцы бронхов (провоцирует удушье),
- расширяет мелкие сосуды рук и ног (вызывает прилив крови к ним, а не к голове и сердцу, тем самым снижая артериальное давление),
- повышает проницаемость стенок сосудов и выход жидкой части крови за их пределы (что приводит к сгущению крови и отеку окружающих тканей),
- стимулирует выброс адреналина (что учащает пульс) [2].

Таким образом, гистамин вызывает отеки и сгущает кровь, причем наибольшую группу риска составляют люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выбор антигистаминной терапии

Традиционная антигистаминная терапия купирует аллергические проявления, нормализуя функционирование сердечно-сосудистой системы человека. Однако, как известно, среди аллергиков – огромное число людей с сердечно-сосудистой патологией, для которых воздействие антигистаминов может оказаться фатальным, т. к. влияние противоаллергических препаратов на сердце до сих пор остается малоизвестным фактом.

Между тем антигистаминные препараты могут оказывать на сердечно-сосудистую систему следующее воздействие:

- снижать артериальное давление (в связи с перераспределением жидкой части крови, в кровеносных сосудах ее становится мало),

■ повышать пульс или парадоксально повышать давление (из-за выброса адреналина),

■ нарушать сердечный ритм: от тахикардии (патологически быстрого сердечного ритма) до внутрисердечных блокад (нарушений внутрисердечной проводимости – но это единичные случаи). Самые жизнеопасные из нарушений вызываются удлинением интервала QT на ЭКГ [3].

Более того, кардиотоксичность некоторых антигистаминов повышается при одновременном приеме с препаратами, также удлиняющими интервал QT: макролидами, противогрибковыми средствами, блокаторами кальциевых каналов, антидепрессантами, фторхинолонами. Некоторые препараты не рекомендуются применять у лиц с гипокалиемией.

Фексофенадин – антигистаминный препарат без кардиотоксических свойств

Одним из самых популярных сегодня антигистаминных препаратов четвертого поколения является фексофенадин (лат. Fexofenadine), чей секрет популярности заключается в минимальном количестве случаев возникновения побочных эффектов в сравнении с препаратами предыдущих поколений. Фексофенадин не кардиотоксичен и не влияет на работу печени и почек. Назначается при разных видах непереносимости аллергенов, высокоэффективен, быстро подавляет основные симптомы аллергии и обладает пролонгированным действием [4].

Таким образом, состояние сердечно-сосудистой системы должно обязательно учитываться при назначении противоаллергической фармакотерапии пациенту с коморбидным статусом.



ЛИТЕРАТУРА

1. www.who.int.
2. Hattori Y, Seifert R. Histamine and Histamine Receptors in Health and Disease, 2017.
3. Бабанов С. А. Осложнения фармакотерапии: гериатрическая фармакотерапия, принципы безопасной лекарственной терапии, патологические лекарственные синдромы, интоксикации лекарственными средствами. Самара: Волга-Бизнес, 2011.
4. Инструкция по медицинскому назначению www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2614.htm.

Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



ФЕКСОФЕНАДИН- АКРИХИН

Разумная альтернатива известным западным брендам

NEW



МНН: фексофенадин

Фармакотерапевтическая группа:
противоаллергическое средство –
H₁-гистаминовых рецепторов блокатор

Показания к применению:
сезонный аллергический ринит (таблетки 120 мг),
хроническая идиопатическая крапивница
(для уменьшения симптомов) (таблетки 180 мг)*.

Форма выпуска: таблетки,
покрытые пленочной оболочкой,
120 мг № 10,
180 мг № 10

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Исх. № 474-Б/06А/2016
Рег. №: ЛП-002726

УЧЕНЫЕ УСТАНОВИЛИ, ЧТО ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРОВОЦИРУЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНУЮ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВАЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ В ОТДАЛЕННЫХ АРТЕРИЯХ

В течение нескольких месяцев после острого инфаркта миокарда в несколько раз повышается риск развития острых атеротромботических событий. Ученые провели исследование на мышах, для того чтобы установить, могут ли в отдаленных кровеносных сосудах возникнуть продолжительные провоспалительные и протромботические изменения эндотелия после острого инфаркта миокарда. Ученые выявили, что в течение нескольких месяцев после острого инфаркта миокарда в несколько раз повышается риск развития острых атеротромботических событий в инфаркт-независимых артериях.

Исследователи изучили немутантные типы мышей: мышей с атеросклерозом с двойным нокаутом рецептора липопротеинов низкой плотности и Аробес-1 и мышей с двойным нокаутом, которым было проведено лечение с использованием ингибитора NOX апоцинина, на исходном уровне, на 3-й и 21-й день после острого инфаркта миокарда.

Учеными была проведена ультразвуковая молекулярная визуализация Р-селектина, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), фактора фон Виллебранда (VWF) домена A-1 и тромбцитарного GPIIb3. Витальная микроскопия использовалась для того, чтобы охарактеризовать мобилизацию тромбоцитов и лейкоцитов после острого инфаркта миокарда в отдаленном капиллярном кровообращении.

Ученые установили, что инфаркт миокарда стимулирует изменения в отдаленных кровеносных сосудах, включая стимуляцию эндотелиальных воспалительных молекул адгезии и тромбоцит-эндотелиальной адгезии эндотелиально-ассоциированных мултимеров VWF. Данные отдаленные изменения сохраняются долгое время при наличии гиперлипидемии и связаны с ускоренным ростом бляшек и воспалением, однако использование ингибиторов Nox может замедлить данный процесс.



УЧЕНЫЕ УСТАНОВИЛИ, ЧТО НАРУШЕНИЕ СНА СВЯЗАНО С АНОМАЛЬНО ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ЛИПИДОВ

Новое исследование раскрыло взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ во сне и высоким уровнем холестерина и триглицеридов. Ученые из Швеции установили взаимосвязь между степенью тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне и высоким уровнем общего холестерина, повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности.

В ходе исследования был проведен анализ данных 8592 взрослых пациентов, которым была диагностирована гиперлипидемия и которые не принимали препараты, снижающие уровень липидов. На липидный статус повлияло географическое положение, при этом самые высокие показатели концентрации общего холестерина были зафиксированы в Северной Европе.

Полученные данные демонстрируют, что обструктивное апноэ во сне может негативно влиять на уровень липидов, что частично объясняет взаимосвязь между обструктивным апноэ во сне и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы исследования отмечают, что пациентам с обструктивным апноэ во сне необходим тщательный контроль всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гиперлипидемию.



СИБИРСКИМИ УЧЕНЫМИ РАЗРАБОТАНО УСТРОЙСТВО ДЛЯ КОНТРОЛЯ РАБОТЫ СЕРДЦА И КРОВЕНОСНОЙ СИСТЕМЫ

Датчик будет фиксироваться в области сердца, а информация с него будет поступать на смартфон или планшет через Bluetooth.

Учеными Сибирского федерального университета (СФУ) разработан кардиомонитор, позволяющий непрерывно и длительно отслеживать работу сердечно-сосудистой системы, легких, а также оперативно выявлять нарушения в работе сердца, к примеру аритмию.

Автор исследования профессор кафедры приборостроения и нанoeлектроники Института инженерной физики и радиоэлектроники СФУ Геннадий Алдонин рассказал, что в области сердца пациенту стандартными разовыми электродами крепится датчик весом менее 100 г, вся информация передается через Bluetooth на смартфон или планшет. Отличительной особенностью разработки от распространенных в настоящее время кардиодатчиков, передающих только данные ЭКГ, является то, что она позволяет следить за состоянием проводящей и сократительной системы сердца, кровеносной и сосудистой системы всего организма, посмотреть, например, как происходит кровообращение мозга, ног, рук. Кроме того, с помощью нее можно увидеть, как функционируют бронхи и легкие в целом.

Монитор ученых СФУ анализирует данные ЭКГ, фонокардиограммы, работу сосудов и прочих биосистем организма с помощью особых алгоритмов, основанных на теории самоорганизации (или синергетики). Отмечается, что ученые назвали метод Wavelet-интроскопия, то есть неинвазивный (без проникновения через естественные внешние барьеры организма – кожу, слизистые оболочки) способ визуализации работы систем организма. Первыми испытуемыми, на которых тестировалось разработанное устройство, были студенты вуза, а также сотрудники кафедры. Геннадий Алдонин отметил, что сам в ходе экспериментов обнаружил у себя эпизодически возникающую аритмию. По его словам, в перспективе такой датчик будет полезен всем россиянам в возрасте от 40 лет, а то и раньше, поскольку люди относятся к здоровью довольно беспечно, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается одной из главных причин преждевременной смертности в стране. Он отметил, что разработчики стараются сделать его максимально удобным и доступным. Ориентировочно готовый продукт – датчик и приложения для смартфона – будет стоить несколько тысяч рублей.





- ◆ Продолжительность жизни сокращается почти на **10 лет** при наличии сердечно-сосудистого заболевания¹
- ◆ Риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти достигает **15%** у пациентов **со стабильной ИБС*** несмотря на современную терапию^{**2}

Как улучшить прогноз пациентов со стабильной ИБС?

Вот уже 120 лет,
базируясь на инновациях, БАЙЕР неустанно
стремится улучшать результаты терапии
пациентов в разных терапевтических областях.

* Через 3 года после ОКС

** Антитромбоцитарная терапия, гиполипидемическая терапия, контроль АД

Список литературы:

1. Peeters A et al. Eur Heart J 2002;23:458–466;

2. O'Donoghue et al. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2014.11061;

УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ УСКОРИТЬ СТАРЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В ходе исследования ученые рассмотрели церебральный кровоток и определили некоторые заболевания, которые могут вызывать более быстрое старение головного мозга. Низкий кровоток и разрушение кровеносных сосудов в головном мозге связаны со старением и возрастной деменцией. В ходе исследования ученые из США рассмотрели церебральный кровоток и определили некоторые состояния, которые могут вызывать более быстрое старение головного мозга.

Ученые использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, (ОФЭКТ), для того чтобы провести исследование головного мозга с участием более 31 000 человек в возрасте от 9 месяцев до 105 лет. Томография проводилась дважды, во время отдыха и во время деятельности, которая требовала концентрации. Исследователи изучили кровоток в 128 областях головного мозга с целью спрогнозировать возраст каждого человека и определить образ жизни и факторы, которые могут ускорить нарушение церебрального кровотока. Ученые выявили, что несколько заболеваний головного мозга могут ускорить его старение. Согласно проведенному анализу шизофрения добавляет в среднем 4 года преждевременного старения. Биполярное аффективное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и злоупотребление алкоголем добавляют 1,6, 1,4 и 0,6 года соответственно. Лечение данных заболеваний и нарушений может замедлить и даже остановить процесс старения головного мозга.

Ученые полагают, что ОФЭКТ может помочь выявить пациентов, старение головного мозга которых проходит слишком быстро, для того чтобы они могли начать профилактику и лечение симптоматических нарушений познавательной функции. Более того, понимание факторов, способствующих старению головного мозга, может стать основой для создания рекомендаций по замедлению данного процесса и поддержания когнитивных функций.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГРИБОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕБИОТИКА УЛУЧШАЕТ РЕГУЛЯЦИЮ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

Prevotella вырабатывает пропионат и сукцинат, кислоты, которые могут изменить экспрессию генов, необходимых для контроля выработки глюкозы. Ученые из США установили, что потребление шампиньонов может создавать незначительные сдвиги в микробном сообществе в кишечнике, что может улучшить регуляцию уровня глюкозы в печени. Исследователи также полагают, что лучшее понимание данной взаимосвязи между потреблением грибов и микрофлорой кишечника у мышей может стать основой для разработки профилактических стратегий и новых методов лечения диабета у людей. В ходе исследования ученые показали, что у мышей, которые потребляли шампиньоны, изменилась микробиота кишечника. Наблюдалась более активная выработка жирных кислот с короткой цепью, в частности пропионата из сукцината. Ранее проведенные исследования показали, что пропионат и сукцинат могут изменить экспрессию генов, необходимых для контроля выработки глюкозы.

По мнению исследователей, потребление грибов запускает цепную реакцию среди бактерий кишечника, увеличивая популяцию Prevotella, бактерии, которая вырабатывает пропионат и сукцинат. Данные кислоты могут изменить экспрессию генов, которые играют ключевую роль в пути между головным мозгом и кишечником, который контролирует выработку глюкозы. В данном случае грибы служат пребиотиком, который питает полезные бактерии, уже находящиеся в кишечнике.

Ученые также отмечают, что исследование показало тесную взаимосвязь между питанием и микробиотой. Любое изменение в режиме питания приводит к изменениям в микробиоте. В настоящее время ученые планируют проведение исследований на мышах с ожирением и в дальнейшем на человеке.



УЧЕНЫЕ УСТАНОВИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СНИЖЕНИЕМ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ И РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Быстрое снижение легочной функции связано с увеличением числа вновь регистрируемых случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Ученые провели исследование, целью которого являлась оценка взаимосвязи между длительным снижением легочной функции и сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и инсультом. В исследовании приняли участие более 10 000 человек, которые не страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для того чтобы оценить взаимосвязь между быстрым снижением в объеме воздуха при форсированном выдохе в единицу времени или в форсированной жизненной емкости легких и последующими инцидентными сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, инсультом, ученые использовали многофакторную регрессионную модель Кокса, скорректированную на данные спирометрии на исходном уровне, рост, индекс массы тела, демографические характеристики, сахарный диабет, артериальную гипертензию, частоту пульса, уровень липопротеидов низкой плотности, использование гиполипидемических средств, курение и N-терминальный фрагмент прогормона натрийуретического пептида типа В.

Средний возраст участников исследования составил 54 ± 6 лет (56% женщин). В ходе наблюдений на протяжении более 17 лет у 14% участников развилась сердечная недостаточность, у 11% – ишемическая болезнь сердца, у 6% случился инсульт и у 24% наблюдалось сочетание данных состояний. Резкое снижение в объеме воздуха при форсированном выдохе в единицу времени или в форсированной жизненной емкости легких было связано с повышенным риском инцидентной сердечной недостаточности. Быстрое снижение в объеме воздуха при форсированном выдохе в единицу времени было также связано с инцидентным инсультом.

Ученые пришли к выводу, что быстрое снижение легочной функции, оценка которой проводилась с помощью спирометрии, связано с увеличением числа вновь регистрируемых случаев последующих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инцидентной сердечной недостаточности.





Департамент
здравоохранения
города Москвы



НИИ
Организации
Здравоохранения
и Медицинского
Менеджмента

19 октября 2018

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Международная конференция / International conference Современные подходы к эндоваскулярному лечению ишемического инсульта Тематическая выставочная экспозиция

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе международной конференции «Современные подходы к эндоваскулярному лечению ишемического инсульта», которая состоится 19 октября 2018 года в Здании Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, дом 36.

Патронат

Департамент здравоохранения города Москвы *
НИИ Организации и медицинского менеджмента

* Патронат Департамента здравоохранения города Москвы заявлен в соответствии с Приказом от 24.12.2014 № 1115-р «Об организации проведения конгрессно-выставочных мероприятий под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы».

Оргкомитет

Алекян Баграт Гегамович - академик РАН, д.м.н., профессор
Главный специалист Минздрава России по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, заместитель директора по науке и инновационным технологиям ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского», руководитель Центра рентгеноэндоваскулярной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»;

Анисимов Кирилл Владимирович - к.м.н.,
врач рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»,
врач-невролог НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна - д.м.н., профессор
Главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы,
руководитель центра атеротромбоза ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», зав. лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

Плавунин Николай Филиппович - д.м.н., профессор
Главный внештатный специалист по скорой, неотложной медицинской помощи и медицине катастроф Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи МЗ РФ в ЦФО, главный врач ГБУ «ССиНМП им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

Скрыпник Дмитрий Владимирович - д.м.н., профессор
Заместитель главного внештатного специалиста кардиолога Департамента здравоохранения города Москвы по эндоваскулярной диагностике и лечению, заведующий отделением рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»;

Шамалов Николай Анатольевич - д.м.н., профессор
Главный внештатный специалист невролог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Шпектор Александр Вадимович - д.м.н., профессор
Руководитель университетской клиники кардиологии, заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель рабочей группы по лечению заболеваний системы кровообращения Департамента здравоохранения города Москвы.

Цели конференции

- Повышение профессионального уровня и квалификации врачей-неврологов, эндоваскулярных хирургов, врачей-кардиологов, анестезиологов-реаниматологов и врачей службы скорой помощи;
- Обсуждение актуальных вопросов неврологии и нейроинтервенции с ведущими мировыми специалистами;
- Совершенствование качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с неврологическими заболеваниями как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе;
- Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение.

Основные направления

- Особенности интервенционных вмешательств при ишемических инсультах;
- Вопросы диагностики и лечения острых ишемических инсультов;
- Мерцательная аритмия;
- Профилактика инсультов.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи – специалисты больниц, клиник Москвы, Московской области, а также других регионов РФ. Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Министерства здравоохранения РФ, Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, а также приглашенные ведущие мировые эксперты в области неврологии.

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов.

Время проведения: 19 октября 2018 г. с 9.00 до 18.00.

Адрес проведения: Здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36).

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.

Материалы Конференции предоставляются при регистрации.

Организована on-line трансляция конференции.

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки!

Координатор проекта:

Желтякова Ольга Александровна

E-mail: zh.olga@imfd.ru



Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru, сайт: www.imfd.ru

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, А.И. КОЧЕТКОВ¹, Т.М. ОСТРОУМОВА², Е.Е. ПАВЛЕЕВА¹¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II:

ФОКУС НА КАНДЕСАРТАН

Статья посвящена роли антигипертензивных препаратов в церебротекции, их значению в снижении риска развития инсульта и когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при повышенном артериальном давлении (АД). Представлена эпидемиологическая характеристика распространенности инсульта и когнитивных расстройств при АГ. Рассмотрено влияние повышенного АД как фактора, увеличивающего риск развития цереброваскулярных осложнений. Особое внимание уделено проблеме резкого подъема АД в ранние утренние часы, характерной для больных АГ. Обсуждается клиническое значение избыточного утреннего подъема АД. Подчеркиваются трудности и важность коррекции утренних подъемов артериального давления как одной из задач антигипертензивной терапии. Приведены данные об отличительных особенностях фармакокинетики и фармакодинамики кандесартана – блокатора рецепторов ангиотензина II со сверхдлительным периодом действия. С точки зрения доказательной медицины показана клиническая эффективность кандесартана в лечении АГ и снижении риска цереброваскулярных осложнений, прежде всего инсульта и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, когнитивные расстройства, утренний подъем артериального давления, кандесартан.

O.D. OSTROUMOVA^{1,2}, A.I. KOCHETKOV¹, T.M. OSTROUMOVA², E.E. PAVLEEVA¹¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

CEREBROPROTECTIVE EFFECTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS: CANDESARTAN FOCUS

The article is devoted to the role of antihypertensive drugs in cerebroprotection, importance of such drugs in reducing the risk of stroke and cognitive disorders in patients with arterial hypertension (AH). The article provides the definition, classification and pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in elevated blood pressure (BP). It also presents epidemiological characteristics of the incidence of stroke and cognitive disorders in hypertension. The influence of elevated blood pressure as a factor increasing the risk of cerebrovascular complications is considered. Particular attention is paid to the issue of a sharp rise in BP in the early morning hours, which is typical for patients with AH. The clinical significance of excessive early morning hypertension is discussed. The authors emphasize the difficulties and importance of correcting the morning rises in blood pressure as one of the objectives of antihypertensive therapy. The article presents data on the distinctive features of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan, an angiotensin II receptor blocker with an extremely long-term action. The clinical efficacy of candesartan in the treatment of AH and the risk of cerebrovascular complications, especially stroke and cognitive impairment, has been demonstrated from the point of view of evidence-based medicine.

Keywords: Arterial hypertension, stroke, cognitive impairment, morning rise in blood pressure, candesartan.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются во всем мире одной из ведущих причин инвалидизации и смертности [1–3]. Распространенность инсульта, сосудистой деменции и когнитивных нарушений, а также депрессии существенно возросла в последние десятилетия и, по прогнозам, в дальнейшем будет только увеличиваться [3]. Всемирная организация здравоохранения и Всемирная федерация инсульта констатируют [4], что в настоящее время возникновение новых случаев инсульта представляет собой глобальную эпидемию, угрожающую жизни и здоровью

населения всей планеты. Рост числа цереброваскулярных заболеваний, и в частности инсульта, привел к выдвиганию их на второе место среди причин смертности и на первое – среди причин инвалидизации населения [4].

К сожалению, показатель заболеваемости от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличился за последние 10 лет более чем на 30% [5]. Данная проблема, помимо медицинского аспекта, имеет еще и социальное значение. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное

лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в год, т. е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд руб. [5]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год [5].

Распространенность инсульта, сосудистой деменции и когнитивных нарушений, а также депрессии существенно возросла в последние десятилетия и, по прогнозам, в дальнейшем будет только увеличиваться

Согласно современной концепции ангионеврологии, инсульт является исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [6]. Инсульты делят на типы и подтипы. Так, геморрагические инсульты встречаются в 20% случаев, в т. ч. внутримозговое кровоизлияние – в 15%, субарахноидальное кровоизлияние – в 5%, а ишемический инсульт – в 20% [6]. Основные подтипы ишемических инсультов уточненного генеза (по данным НИИ неврологии РАМН) встречаются со следующей частотой: атеротромботические – 34%, кардиоэмболические – 22%, гемодинамические – 15%, лакунарные – 22%, гемореологическая микроокклюзия – 7% [6]. При этом атеротромботические инсульты обусловлены в 21% случаев тромбозом экстра- и/или интракраниальных сосудов, а в 13% – артерио-артериальными эмболиями, в основном из «нестабильных» атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий. Кроме того, стенозы этих артерий являются одной из частых причин гемодинамического инсульта [6]. Согласно данным Европейского общества по артериальной гипертензии (АГ) [4] и рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [5], повышенное артериальное давление (АД) является главным фактором риска (ФР) развития инсульта, так же как и инфаркта миокарда и других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), и контроль АД доказанно снижает этот риск и рассматривается как высокоэффективный метод первичной и вторичной их профилактики. При должном контроле АД с помощью антигипертензивных препаратов (АГП) частота возникновения инсульта как осложнения АГ уменьшается на 35–40%, инфаркта миокарда – на 20–25%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 50% [7–10]. Более того, снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением риска инсульта на 41%, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 22%, а также ведет к понижению смертности от кардиометаболических причин у мужчин и женщин на 46 и 41% соответственно [11]. У людей среднего возраста снижение среднего САД даже на 2 мм рт. ст. может сопровождаться значительным снижением смертности от инсульта (на 10%), от ИБС и других ССО (на 7%) [12].

Однако если роль снижения АД в уменьшении риска развития инсульта не вызывает сомнений, то для уточнения церебропротективных свойств различных классов АГП требуется проведение дальнейших исследований [13].

В настоящее время одним из основных классов АГП, к которому привлечено особое внимание как к «перспективному» в плане профилактики инсультов, является класс блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА).

БРА в ряде метаанализов были статистически значимо лучше как «старых» классов АГП (диуретиков [Д] и бета-блокаторов [ББ]), так и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в плане профилактики цереброваскулярных событий, при том что снижение АД было примерно одинаковым на разных схемах лечения [14, 15]. Это означает, что БРА имеют дополнительные механизмы, которые позволяют им снижать риск инсульта.

Помимо инсульта, АГ в настоящее время считается главным ФР развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины АД с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [13].

Когнитивные (синонимы: высшие мозговые, высшие психические, высшие корковые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [16].

Показатель заболеваемости от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличился за последние 10 лет более чем на 30%

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V), к когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [17]:

- Восприятие (гнозис) – способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств.
- Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию.
- Психомоторная функция (праксис) – способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы.
- Речь – способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо.

■ **Внимание** – способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность, разделять информационные потоки.

■ **Управляющие функции** – способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), переход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль).

■ **Социальный интеллект** – способность к пониманию эмоций и логики других людей.

Важно не только установить когнитивное снижение и провести его качественный анализ, но и количественно оценить выраженность имеющихся расстройств [18].

Согласно классификации академика Н.Н. Яхно (2005), выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [16]. Легкие когнитивные расстройства – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в т. ч. на наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [16].

Согласно современной концепции ангионеврологии, инсульт является исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови

Тяжелые когнитивные расстройства – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т. е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится и деменция, в т. ч. сосудистая [16].

Важно подчеркнуть, что когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами развивается деменция (для сравнения: в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких пациентов будет уже 70%, соответственно, через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями [19, 20].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение АГ [13]. Согласно МКБ-10, деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из

других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 месяцев [21]. Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в т. ч. бытовую, дезадаптацию [21]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [22].

При АГ ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения) [23–25]. Хроническая неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки, липогиалинозу, который развивается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающийся вследствие этого артериолосклероз обуславливает изменение физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение АД в результате, например, циркадных его изменений приводит к возникновению гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, к которым относятся указанные выше глубинные церебральные структуры [23–25].

Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких пенетрирующих (перфорантных) артерий способствуют возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга [26, 27]. При неблагоприятном течении АГ или при неадекватном ее лечении (слишком сильное и/или слишком быстрое снижение АД) повторные острые эпизоды приводят к возникновению т.н. лакунарного состояния, которое является одним из вариантов мультиинфарктной сосудистой деменции [26, 27]. Помимо повторных острых нарушений, предполагается и наличие хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества – лейкоареозис, который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств [23–25].

Ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистой мозговой недостаточности, в т. ч. при АГ, играет разобщение лобных долей и подкорковых образований, следствием чего служит вторичная дисфункция лобных долей головного мозга [28]. Лобные доли имеют очень существенное значение в когнитивной деятельности. Согласно теории А.Р. Лурии, которая разделяется в настоящее время подавляющим большинством нейропсихологов, лобные доли отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программы и контроль за ее достижением [29–31].

В исследованиях была продемонстрирована роль АГ как одного из ведущих ФР развития когнитивных нару-

шений и сосудистой деменции. Так, в the Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [32]. В исследовании Honolulu Asia Aging Study, в котором приняли участие более 3 700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между уровнем САД в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем возрасте [33]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [33]. При обследовании более тысячи человек старческого возраста (75 лет и старше) установлено, что повышенное диастолическое АД (ДАД) также представляет ФР развития когнитивных нарушений независимо от пола пациентов [34]. Во Фрамингемском исследовании [35] в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых больных АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [35]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявлена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, ЦВЗ и статуса курения [36].

Следовательно, наличие ассоциированности между АГ и деменцией (когнитивными нарушениями) в настоящее время не вызывает сомнений.

Терапию, направленную на профилактику деменции и коррекцию когнитивных нарушений, подразделяют на этиотропную (антигипертензивная, дезагреганты и антикоагулянты и др.), патогенетическую (оптимизация микроциркуляции, нейрометаболическая терапия) и симптоматическую (например, противодementные препараты) [16].

При должном контроле АД с помощью антигипертензивных препаратов частота возникновения инсульта как осложнения АГ уменьшается на 35–40%, инфаркта миокарда – на 20–25%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 50%

В настоящее время лишь антигипертензивная терапия (АГТ) доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [37–39].

В 2013 г. был опубликован важный метаанализ по влиянию АГТ на когнитивные функции [40]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18515 больных, средний возраст $64 \pm$

13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 месяцев (медиана – 6 месяцев). По данным метаанализа, АГТ обуславливала статистически значимое, по сравнению с плацебо, улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось статистически значимых различий в снижении как САД ($-20,3 \pm 6,5$ и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,22$), так и ДАД ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,52$). Данный факт позволил авторам метаанализа предположить, что у АГП существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций [40].

Вторая часть цитируемого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению влияния 5 основных классов АГП – Д, ББ, антагонистов кальция (АК), иАПФ и БРА на когнитивные функции с плацебо и между собой [40]. Оказалось, что только БРА статистически значимо улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p = 0,02$), тогда как у других 4 классов АГП статистически значимых по сравнению с плацебо эффектов на когнитивные функции не обнаружено. Кроме того, БРА оказались статистически значимо лучше по влиянию на когнитивные функции по сравнению с Д ($p = 0,04$), ББ ($p = 0,01$) и иАПФ ($p = 0,04$), их сравнение с АК выявило сходную тенденцию ($p = 0,06$). В то же время при сравнении эффектов на когнитивные функции всех других классов АГП между собой (АК-иАПФ, АК-ББ, АК-Д, иАПФ-ББ, иАПФ-Д, ББ-Д) статистически значимых различий не отмечено [40].

В 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, охватывающего 140 тыс. пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ года, 50,5% женщин, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), а период наблюдения составлял 1438836,8 пациенто-лет [41]. Целью данного исследования было сравнение влияния 5 основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% – ББ, 24,2% – иАПФ, 22,9% – БРА, также 22,9% – Д. За период наблюдения деменция диагностирована у 11075 пациентов, т. е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9% (77,0 случая на 10000 пациенто-лет). Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 55,4 (52,9–57,9) на 10000 пациенто-лет. В группе АК она составила 75,4 (73,2–77,7), в группе Д – 79,6 (76,6–82,7), в группе ББ – 76,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота выявлена в группе иАПФ – 86,8 (83,6–89,8) на 10000 пациенто-лет. Статистически значимое снижение риска деменции отмечено в 3 группах – БРА, АК и Д. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: относительный риск деменции составил 0,59 (95% доверитель-

ный интервал [ДИ] 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д риск деменции также был статистически значимо ниже и составлял 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах ББ и иАПФ статистически значимого снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и 1,14 (95% ДИ 1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ИБС, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, ХСН, хронической болезни почек и депрессии [41].

При этом на фоне лечения БРА отмечен статистически значимо более низкий риск как сосудистой деменции (0,61 [95% ДИ 0,54–0,68]), так и болезни Альцгеймера (0,56 [95% ДИ 0,48–0,65]), сходные результаты получены на фоне терапии АК (0,80 [95% ДИ 0,72–0,88] и 0,76 [95% ДИ 0,68–0,86] соответственно). В группе Д выявлена только статистически значимо более низкая частота деменции альцгеймеровского типа (0,78 [95% ДИ 0,68–0,90]), но не сосудистой (0,91 [95% ДИ 0,82–1,02]), а в группах ББ и иАПФ статистически значимых изменений не зафиксировано [41].

При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА против любых других АГП (АК, Д, ББ, иАПФ) у пациентов, принимающих БРА, обнаружен статистически значимо более низкий риск деменции – 0,54 (95% ДИ 0,51–0,59), в т. ч. сосудистой – 0,63 (95% ДИ 0,54–0,73) и деменции альцгеймеровского типа – 0,53 (95% ДИ 0,43–0,64).

Авторы проанализировали также влияние длительности терапии БРА на риск развития деменции. Было обнаружено, что в группах пациентов, получающих БРА менее 4 лет (но не менее 180 дней согласно критериям включения) и более 4 лет, относительный риск деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно. Отмечены статистически значимые различия между частотой деменции в подгруппах больных, не принимающих БРА (принимающих любые другие АГП), принимающих БРА менее 4 лет и более 4 лет ($p < 0,05$). Те же самые закономерности обнаружены и при анализе риска развития сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [41].

Представляет особый интерес публикация I. Najjar и соавт. [42]. Авторы, используя базу данных Национального координационного центра по изучению болезни Альцгеймера, которая включала протоколы всех вскрытий 29 центров США, изучили результаты морфологических исследований при АГ у лиц, принимавших БРА и другие АГП. В анализ вошли данные 890 пациентов (43% женщин) с АГ в возрасте 39–107 лет (средний возраст на момент смерти 81 год). Их разделили на 3 группы: принимавших при жизни БРА, принимавших другие АГП и непринимавших АГП. Анализировали наличие нейритических бляшек (участки отложений в межклеточном пространстве головного мозга амилоида), состояние нейрофибриллярных клубочков и маркеры сосудистых поражений. Результаты исследования показали, что пациенты с болезнью Альцгеймера или без нее, получавшие БРА,

имели меньше маркеров отложения амилоида, патологических изменений головного мозга по сравнению с результатами биопсии больных, которые получали другие АГП. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что лечение БРА ассоциируется с меньшими морфологическими изменениями головного мозга у пациентов с АГ и болезнью Альцгеймера [42].

В настоящее время необходима разработка эффективных стратегий профилактики ЦВЗ, которая, в свою очередь, требует более глубокого изучения и понимания факторов риска (ФР) развития указанных состояний. Здесь важно указать, что, согласно данным исследований, сильным независимым предиктором развития инсульта в целом, а также ССО и внезапной сердечной смерти в частности является повышение АД в ранние утренние часы [43–54].

Помимо инсульта, АГ в настоящее время считается главным ФР развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции

Известно, что у здоровых лиц ночью в процессе сна происходит снижение, а утром в результате физической активизации – повышение АД. АД достигает минимума около 3:00 ночи, плавно нарастает до 5:00 утра и начинает резко увеличиваться примерно за час до пробуждения [55]. У здоровых людей в период с 6:00 до 12:00 отмечается значительный подъем АД, повышение сосудистого тонуса, которые совпадают с нейрогуморальными изменениями: в это время наблюдается единственный период в течение суток, когда определяется повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности [56]. Это происходит потому, что в утренние часы отмечается физиологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем [55]. У здоровых лиц при бытовых нагрузках утреннее АД, как правило, не превышает более чем на 15–20% ночной уровень и практически не отличается от такового в дневные часы. У больных с АГ утреннее повышение АД может быть значительно большим как по величине, так и по продолжительности [43, 57].

Ранние утренние часы ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений, а также внезапной смерти. Между 6:00 и 12:00, по сравнению с другим временем суток, на 49% повышается относительный риск инсульта, на 40% – относительный риск инфаркта миокарда, на 29% – риск внезапной сердечной смерти [44]. На утренние часы, сопровождающиеся подъемом АД, приходится каждый 8-й инсульт, каждый 11-й инфаркт миокарда и каждая 15-я внезапная смерть [44]. Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первые часы после пробуждения и подъема с постели [45, 46].

Данные Фрамингемского эпидемиологического исследования показали, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы (с 7:00 до 9:00), минимального риска – на период с 9 до 13 ч. Риск внезапной смерти в утренние часы в среднем на 70% выше по сравнению с оставшимся периодом суток [47].

Выявлено также, что пик развития инсультов, как ишемических, включая транзиторные ишемические атаки, так и геморрагических, приходится на утро (между 6:00 и 12:00) [48]. Эти данные получены по результатам мета-анализа, включавшего 31 исследование и охватывающего в общей сложности 11 816 случаев инсультов [48]. Утренние подъемы АД даже на 10 мм рт. ст. выше нормального суточного уровня увеличивают риск инсульта на 22% [49].

K. Kario и соавт. [50] при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой инсультов и величиной утреннего подъема (ВУП) АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений [50].

Японские ученые в течение 41 месяца наблюдали за 519 пациентами с АГ после проведения 24-часового суточного мониторирования АД (СМАД). Средний возраст обследованных составил 72 года. ВУП АД рассчитывалась как «среднее САД в первые 2 ч после пробуждения минус среднее САД за час, в который регистрировался минимальный уровень АД». В группу лиц с избыточным утренним подъемом АД вошли 53 больных с максимальными значениями ВУП АД (более 55 мм рт. ст.). Авторы обнаружили, что распространенность множественных «немых» инфарктов головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии составила 57% в группе лиц с избыточным утренним подъемом АД и 33% в группе без избыточного утреннего подъема АД (различия статистически значимы, $p < 0,001$). Частота инсульта за период наблюдения составила, соответственно, 19 и 7,2% (различия статистически значимы, $p = 0,004$). При этом различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст и уровень САД за 24 ч. Выраженное ночное снижение АД (снижение ночного САД на 20% и более от дневного уровня) не ассоциировалось с риском инсульта после поправки на наличие избыточного утреннего подъема АД. Следовательно, по мнению авторов, избыточное снижение АД ночью менее опасно, чем его избыточный подъем в утренние часы. Среди лиц с наиболее выраженным ночным падением уровня АД 60% инсультов происходило утром, 30% – ночью. Среди всех остальных участников 46% инсультов регистрировалось в утренние часы, 7,75% – по ночам. Кроме того, отмечалась слабовыраженная связь величины АД до подъема с постели (САД за час до подъема минус утреннее САД) с риском инсульта, впрочем, не достигавшая статистической значимости [50].

На основании этого и других исследований высказывается предположение, что одним из факторов, вызывающих развитие инсульта, является избыточное повышение

САД в утренние часы [50–52]. Такое повышение АД может создавать дополнительное напряжение на сосудистую стенку, вызывая повреждение атеросклеротической бляшки. Известно, что избыточная активность симпатической нервной системы может способствовать развитию сосудистого спазма. Кроме того, эти изменения сопровождаются гиперактивностью тромбоцитов, повышением вязкости крови, усилением коагуляции и снижением фибринолитических свойств крови [51, 52].

При этом, даже если офисное АД нормальное, в ранние утренние часы АД часто бывает повышенным. Представляют интерес результаты двух исследований: анализ АД методом мониторирования АД в домашних условиях (исследование ASCAMPA) в Испании у 290 больных с АГ, получающих АГТ, и исследование утренней гипертензии J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у 1027 больных с АГ, также находящихся на АГТ [53, 54]. Оба исследования продемонстрировали, что у 60% больных с АГ, у которых лечение представляется достаточно эффективным, в утренние часы АД остается повышенным.

Высказывается предположение, что эффективный контроль ВУП АД с помощью АГП, вероятно, сможет улучшить прогноз больных АГ за счет снижения частоты развития осложнений, прежде всего инсультов [50]. По мнению N. Kaplan [43], использование показателя величины ВУП АД с целью контроля эффективности АГТ может позволить значительно снизить риск кардио- и цереброваскулярных осложнений.

К сожалению, следует отметить, что в утренние часы медикаментозный контроль повышенного АД у большинства пациентов осуществляется неэффективно и остается вне зоны активного воздействия АГТ и контроля врача.

При АГ ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения)

Таким образом, с точки зрения клинической практики и выбора АГП с оптимальными церебропротективными свойствами преимуществами обладают представители класса БРА. Вместе с тем наиболее выраженное снижение риска развития когнитивных нарушений и инсульта будет иметь место на фоне применения лишь тех из них, которые обладают мощным антигипертензивным эффектом по меньшей мере в течение суток, поскольку это обязательное условие, необходимое для контроля повышенного АД в ранние утренние часы, т. к. последнее, как подчеркнуто выше, является сильным достоверным предиктором возникновения инсульта. На сегодняшний день по крайней мере один препарат из класса БРА удовлетворяет таким требованиям, и им является кандесартан – уникальный сартан со сверхдлительным механизмом действия, что доказано в многочисленных исследованиях

его эффективности. Ниже нам хотелось бы представить эти данные.

Отличительной особенностью кандесартана является тот факт, что он очень прочно, необратимо связывается с рецепторами ангиотензина II первого типа (АТ1-рецепторами), показатели диссоциации ($t_{1/2}$) с человеческими АТ1-рецепторами у кандесартана очень высоки и намного превосходят таковые значения у ряда других БРА и их активных метаболитов [58–61]. Эта особенность обеспечивает кандесартану сильный и пролонгированный антигипертензивный ответ, что выделяет его среди БРА. Так, в частности, в экспериментальных исследованиях показано, что среди необратимых БРА сродство (аффинность) к АТ1-рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > EXP3174 (активный метаболит лозартана) > валсартан > ирбесартан >> лозартан [59]. У кандесартана выявлена минимальная скорость диссоциации комплекса «рецептор + антагонист (кандесартан > олмесартан > телмисартан = EXP3174 > валсартан > ирбесартан >> лозартан)» [21]. Прочная связь кандесартана с рецептором, по-видимому, опосредуется большим числом связей между лигандом и АТ1-рецептором. Так, у кандесартана описано 4 сайта связывания, у валсартана – 3 сайта и у лозартана – только 2 [61]. Указанные фармакокинетические особенности кандесартана обуславливают его сверхдлительность действия (до 36 часов), что является важной клинической характеристикой [62].

Наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет

Антигипертензивная эффективность кандесартана оценена в 14 плацебо-контролируемых исследованиях, продолжительность которых составляла от 4 до 12 недель [63, 64]. Суточные дозы препарата в этих работах находились в пределах от 2 до 32 мг, а исходный уровень диастолического ДАД – от 95 до 114 мм рт. ст.; в большинстве этих исследований кандесартан назначали в виде монотерапии, в общей сложности в этих плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие 2350 больных АГ, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз кандесартана, и 1027 – в группу плацебо. За исключением одного наблюдения (у больных с сахарным диабетом), все исследования продемонстрировали значительный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана. Эффект гипотензии первой дозы не зарегистрирован. Антигипертензивный эффект кандесартана наблюдался уже в течение первых 2 недель от начала лечения, а в полном объеме его реализация наступала через 4 недели. Выраженность снижения АД была аналогична у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет. Кандесартан демонстрировал эффективность в снижении АД независимо от расы и этнической принадлежности [63, 64].

Имеются исследования, где антигипертензивную эффективность кандесартана сравнивали с таковой у

представителей прочих классов АГП. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании проводили оценку эффективности и переносимости терапии кандесартаном в дозах 8–16 мг и амлодипином в дозах 5–10 мг у 540 пациентов с АГ 1–2-й степени, период наблюдения составил 12 недель [65]. Препараты показали сопоставимую эффективность, однако в группе амлодипина отмечалось статистически значимо большее количество побочных эффектов, в связи с чем большему количеству пациентов потребовалась отмена препарата (6%) по сравнению с пациентами на терапии кандесартаном (1%) [65]. Еще в одном исследовании сравнивали гипотензивный эффект кандесартана в дозе 8–16 мг/сут, иАПФ эналаприла в дозе 10–20 мг/сут и диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5–25 мг/сут у 429 пациентов с АГ 1–2-й степени. Период наблюдения составлял также 12 недель [66]. Кандесартан превзошел препараты сравнения в плане снижения как САД, так и ДАД.

В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа, в котором оценивали антигипертензивную эффективность кандесартана и лозартана по данным ряда исследований [67]. В этот метаанализ были включены 12 рандомизированных клинических исследований с участием 3644 пациентов. При сравнении эффективности кандесартана и лозартана в снижении САД и ДАД в конце периода наблюдения кандесартан превосходил лозартан в среднем на 2,97 мм рт. ст. (95% ДИ – 4,18–1,77; $p < 0,001$) и 1,76 мм рт. ст. (95% ДИ – 2,57–0,96; $p < 0,001$) соответственно. Частота положительного ответа на лечение и достижение эффективного контроля при терапии кандесартаном была больше в сравнении с лозартаном: коэффициент относительного риска – 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18; $p < 0,01$) и 1,26 (95% ДИ 1,06–1,80; $p = 0,008$) соответственно. Общая частота побочных эффектов для обоих препаратов не различалась. Однако частота серьезных нежелательных явлений при лечении кандесартаном была ниже, чем при терапии лозартаном: коэффициент относительного риска – 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92; $p = 0,03$). Авторы сделали вывод о том, что кандесартан превосходит лозартан в снижении АД, кроме того, кандесартан вызывает меньше серьезных побочных эффектов, чем лозартан.

Преимущество кандесартана над другими АГП в снижении утреннего АД выявлено в ряде работ [62, 68, 69]. Так, в исследовании Y. Lacourciere и соавт. [62] приняли участие 268 больных с АГ (ДАД в положении сидя 95–110 мм рт. ст., среднее ДАД в период бодрствования по данным СМАД > 85 мм рт. ст.). После 4-недельного периода плацебо пациенты были рандомизированы на прием 8 мг кандесартана, 50 мг лозартана или плацебо, еще через 4 недели дозу АГП удваивали у всех больных. СМАД проводили в течение 36 часов после приема препаратов. Через 2 часа после приема АГП уровень САД снизился на 9 мм рт. ст. в группе лозартана и на 13 мм рт. ст. в группе кандесартана. Через 36 часов после приема исследуемых препаратов уровень САД снизился на 2 и 12 мм рт. ст. соответственно. В результате

проведенного исследования обнаружено, что на фоне лечения 8 мг кандесартана уровень САД (среднедневного, средненочного, среднесуточного и за период 0–36 часов) был статистически значимо ($p = 0,004$) ниже, чем при приеме 50 мг лозартана. Сходные результаты выявлены и после удвоения доз: на фоне лечения 16 мг кандесартана уровень среднедневного, средненочного, среднесуточного САД и САД за период 0–36 часов оказался статистически значимо ниже, чем на фоне терапии 100 мг лозартана [62].

Проспективное рандомизированное открытое исследование DOHSAM (Domestic Observation of Heart rate and Systemic Arterial blood pressure in the Morning) [68] было проведено с целью оценки влияния кандесартана на уровень АД ранним утром у лиц с АГ, оно состояло из 2 протоколов. В первый протокол были отобраны пациенты с уровнем утреннего АД более чем 135/85 мм рт. ст., которые ранее либо не принимали никаких АГП, либо получали кандесартан. Они были разделены на две группы – больным в первой из них назначали амлодипин 2,5 мг в день (группа амлодипина, $n = 22$), во второй – кандесартан 4 мг/сут (группа кандесартана, $n = 36$). Второй протокол: пациентам с утренним подъемом АД, которые ранее принимали другие БРА ($n = 50$), а именно валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут, меняли схему лечения на кандесартан в дозе 8 мг/сут. Было обнаружено, что уровень утреннего АД статистически значимо снизился в группе кандесартана по сравнению с группой амлодипина через 9 и 12 месяцев наблюдения. Переход от других БРА (за исключением олмесартана) к кандесартану позволил добиться статистически значимого снижения утреннего САД и ДАД через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения [68].

Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первые часы после пробуждения и подъема с постели

Н. Hasegawa и соавт. [69] провели сходное многоцентровое открытое исследование, в котором участвовали 87 больных с мягкой и умеренной АГ, которые также изначально лечились другими БРА (валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут). Через 12 недель после перевода их на кандесартан в дозе 8 мг утреннее и офисное АД статистически значимо снизилось (утреннее САД/ДАД на $-10,1 \pm 10,5/-4,5 \pm 8,4$ мм рт. ст. соответственно; офисное САД/ДАД на $-13,1 \pm 17,3/-6,2 \pm 11,3$ мм рт. ст. соответственно). При этом у 42% больных на фоне терапии кандесартаном была достигнута нормализация утреннего АД ($<135/85$ мм рт. ст.) и у 64,3% пациентов – нормализация офисного АД ($<140/90$ мм рт. ст.) [69].

Все имеющиеся преимущества кандесартана в коррекции АД на протяжении суток, в т. ч. в ранние утренние часы, объясняют его большую эффективность в снижении риска развития осложнений, прежде всего инсультов. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [38]. В данном проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании приняли участие 4937 больных старшей возрастной группы (70–89 лет) с АГ (исходное АД 160–179/90–99 мм рт. ст.), срок наблюдения составлял 3–5 лет. Было сформировано две группы пациентов – одна получала кандесартан, другая плацебо. Кроме того, по мере необходимости для достижения целевого АД у части пациентов в обеих группах применялись и другие АГП. Терапия, основанная на кандесартане, привела к статистически значимо более выраженному снижению АД: разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обоих значений). На фоне лечения кандесартаном по сравнению с плацебо выявлено статистически значимое ($p = 0,041$) снижение на 28% частоты нефатальных инсультов. Кроме того, отмечена тенденция к снижению частоты развития основных ССО на 11% и новых случаев сахарного диабета на 20%. В исследовании SCOPE кандесартан показал сходную эффективность по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном статистически значимо реже возникала необходимость в отмене препарата в связи с появлением побочных эффектов или с плохой переносимостью. Следует обязательно подчеркнуть, что подавляющее большинство больных в группе плацебо (84%) принимали другие АГП. Таким образом, эффективность кандесартана следует сравнивать не с плацебо, а преимущественно с другой АГТ. Анализ подгруппы больных, которые не принимали дополнительно других АГП (только кандесартан по сравнению с плацебо), показал статистически значимое уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ($p = 0,01$).

Также в исследовании SCOPE оценивались когнитивные функции пациентов и влияние на них АГТ [70]. Для этого применялся опросник MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса). 2 070 пациентов имели исходно низкие когнитивные функции (24–28 баллов по MMSE), у остальных 2 867 больных отмечен их высокий уровень (28–30 баллов). В целом по группе статистически значимого снижения частоты развития когнитивных расстройств на фоне лечения кандесартаном по сравнению с группой «плацебо» не установлено. Однако в подгруппе пациентов с исходно низкими когнитивными функциями на фоне лечения кандесартаном обнаружено менее выраженное их снижение, чем в группе плацебо (различия средних значений 0,49; 95% ДИ 0,02–0,97; $p = 0,04$), что демонстрирует способность АГТ, основанной на кандесартане, замедлять прогрессирование когнитивных нарушений у пожилых пациентов с АГ.

Таким образом, АГ представляет собой один из важнейших ФР развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции. Согласно данным ряда исследований, БРА обладают преимуществами перед другими классами АГП с точки зрения присутствующего у них выраженного церебропротективного потенциала. Кандесартан как представитель БРА имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые определяют его особую, отличающуюся от других препаратов этой группы анти-

гипертензивную эффективность в отношении коррекции повышенного АД в ранние утренние часы. Учитывая значимость повышения утреннего АД как дополнительного предиктора развития цереброваскулярных осложнений АГ, данное свойство кандесартана во многом обуславливает его церебропротективные свойства.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014, 383: 245–254.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386: 743–800.
- Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44: 2361–2375.
- Геморрагический инсульт. Практическое руководство. Под ред. Сковрцовой В.И., Крылова В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 160 с. / Hemorrhagic stroke. A practical guidelines. Under the editorship of Skvortsova VI, Krylov VV. M.: GEOTAR-Media 2005, 160 p.
- Гусев Е.И., Сковрцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2007, 8: 4–10. / Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The issue of stroke in the Russian Federation: time to take active joint actions. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii*, 2007, 8: 4–10.
- Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2004, 1: 19–20. / Vereshchagin NV. Heterogeneity of stroke in clinical practice. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*, 2004, 1: 19–20.
- Savoia C, Volpe M, Grassi G, Borghi C, Agabiti Rosei E, Touyz RM. Personalized medicine: a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(22): 2671–2685.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 1887–1898.
- D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008, 117(6): 743–753.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008, 336(7659): 1475–1482.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338: b1665.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, 360: 1903–1913.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5–26. / Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (the Russian Medical Society and the All-Russian Scientific Society of Cardiology Guidelines for Arterial Hypertension). *Sistemnye Gipertenzii*, 2010, 3: 5–26.
- Saessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*, 2003, 21: 1055–1076.
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2008, 26(7): 1282–1289.
- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009, 8 с. / Zakharov VV, Lokshina AB. Cognitive impairment in general clinical practice. M., 2009, 8 p.
- Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). 5th ed. London: American Psychiatric Association, 2013. 970 p.
- Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2006, 77(4): 429–438.
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 2002, 59: 1594–1599.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: «МЕДпресс-информ», 248 с. / Levin OS. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. M.: MEDpress-inform, 248 p.
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994, 70 p.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G. Roman (eds) : New concepts in vascular dementia. Barcelona : Prous Science Publishers, 1993, pp 1927.
- Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина: Достижения в нейрогериатрии. 1995. Ч. 2: 189–231. / Levin OS, Damulin IV. Diffuse white matter changes (leukoareosis) and the issue of vascular dementia. Edited by Yakhno NN, Damulina IV: Achievements in the neuro-geriatrics. 1995. Part 2: 189–231.
- Awad IA, Masaryk T, Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertensive lesions on MRI of the brain. *Stroke*, 1993, 24: 1339–1346.
- Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiaosis. In: New concepts in vascular dementia. A. Culebras, J. Matias Guiu, G. Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers. 1993. P.103–113.
- Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts. *Neurology*, 1982, 32: 871–876.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multiinfarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2: 207–210.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврологический Ж*, 1999, 3(4): 411. / Damulin IV. Vascular dementia. *Neurologicheskij Zh*, 1999, 3 (4): 411.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. Изд. 2. М.: Издательство МГУ, 1969 г. / Lurija AR. Higher cortical functions in man. 2nd Edition. Moscow: MGU Publishing House, 1969.
- Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Издательство МГУ, 1973. / Lurija AR. Fundamentals of Human Neuropsychology. M.: Moscow State University Press, 1973.
- Лурия А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М.: Изд-во Московского Университета, 1966. / Lurija AR. Frontal lobes and regulation of mental processes. M.: Publishing House of Moscow University, 1966.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, 347: 1141–1145.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 1995, 274: 1846–1851.
- Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Paolisso G, Amato L, Canonico S et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly

- population. *J of Hypertension*, 1997, 15: 135–142.
35. Elias PK, D'Agostino RB, Elias MF, Wolf PA. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res*, 1995, 21: 393–417.
 36. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58: 1308–1315.
 37. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S et al; Systolic Hypertension in Europe Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18): 2046–2052.
 38. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al, SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875–86.
 39. PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358: 1033–41.
 40. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, Bachoud-Levi A-C, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 2013, 31(6): 1073–82.
 41. Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H, Lee H-H, Yeh Y-Ch, Wang J-D, et al. Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension*, 2014, 32: 938–947.
 42. Hajjar J, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of Angiotensin Receptor Blockers on Alzheimer Disease Neuropathology in a Large Brain Autopsy Series. *Arch Neurol*, 2012, 69(12): 1632–1638.
 43. Kaplan NM. Morning surge in blood pressure. *Circulation*, 2003; 107: 1347.
 44. Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int*, 2007, 71(9): 855–60.
 45. Willich SN. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vasc Med*, 1999, 4: 41–49.
 46. Argentino C, Toni D, Rasura M, Violi F, Sacchetti ML, Allegretta A et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke*, 1990, 21: 387–389.
 47. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*, 1987, 60: 801–806.
 48. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke*, 1998, 29: 992–996.
 49. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42(Suppl 1): S87–91.
 50. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation*, 2003, 107: 1401–1406.
 51. Шевченко О.П., Паскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. М.: Реафарм, 2001: 21, 29–30, 42–43. /Shevchenko OP, Praskurnichiy EA, Yakhno NN, Parfenov VA. Arterial hypertension and cerebral stroke. M.: Reafarm, 2001: 21, 29–30, 42–43.
 52. Slergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke*, 2002, 33: 1480–1486.
 53. Redón J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. *Blood Press Monit*, 2002, 7: 111–116.
 54. Kario K, Eguchi K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation*, 2003, 108: 72e–73e.
 55. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Системные гипертензии (приложение к журналу Consilium Medicum)*, 2007, 9(1): 3–7. /Chazova IE, Ratova LG. The role of daily blood pressure monitoring in measuring the efficacy of antihypertensive therapy (Results of daily blood pressure monitoring in the CLIP-ACCORD program). *Sistemnye Gipertenzii (annex to the journal Consilium Medicum)*, 2007, 9 (1): 3–7.
 56. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation*, 1997, 96: 19–21.
 57. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentration of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension*, 1997; 30: 71–76.
 58. Vanderheyden PML. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors. *Br J Pharmacol*, 1999, 126: 1057–1065.
 59. Le MT, De Backer JP, Hunyady L, Vanderheyden PM, Vauquelin G. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol*, 2005; 513 (1–2): 35–45.
 60. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 302 (2): 237–243.
 61. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, Nakamura T, Ozaki M, Miura SI et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci*, 2009, 85(3–4): 136.
 62. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients. A placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens*, 1999, 12: 1181–1187.
 63. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакол. и тер.*, 2001, 1: 92–96. /Kobalava ZhD, Sklizkova LA, Tarapata NP. Rationale, experience and prospects for the use of candesartan cilexetil. *Klin. Farmakol. i Ter.*, 2001, 1: 92–96.
 64. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs*, 2002, 62: 1253–1287.
 65. Imbs JL, Nisse-Durgeat S, French Collaborative Candesartan Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract*, 2005, 59: 78–84.
 66. Malmqvist K, Kahan T, Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens*, 2000, 13(5 Pt 1): 504–511.
 67. Zhenfeng Zheng, Huilan Shi, Junya Jia, Dong Li, Shan Lin. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(3): 365–374.
 68. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N, Iiwasa M, Oda M, Kida K et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press*, 2013, 22(Suppl. 1): 29–37.
 69. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, Kubota A, Kobayashi Y, Komuro I. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34(2): 86–91.
 70. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*, 2005, 18(8): 1052–1059.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Остроумова Ольга Дмитриевна – профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Остроумова Татьяна Максимовна – аспирантка, старший лаборант кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Павлеева Елена Евгеньевна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

М.В. ЖУРАВЛЕВА¹, А.Ю. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}¹ Департамент здравоохранения г. Москвы² ГКБ им. И.В. Давыдовского

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В г. МОСКВЕ

НА ПРИМЕРЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Орфанные заболевания являются жизнеугрожающими, хроническими прогрессирующими и приводящими к сокращению жизни или инвалидизации. Пациенты с редкими заболеваниями являются одной из незащищенных групп населения, что обусловлено сразу несколькими факторами: недостаточной осведомленностью практикующих врачей о таких заболеваниях, сложной и длительной диагностикой, а также несовершенством нормативно-правового регулирования в области лекарственного обеспечения орфанных заболеваний, когда определены только 24 орфанных заболевания («ПЕРЕЧЕНЬ 24»), лечение которых производится за счет средств субъектов РФ.

Несовершенство федерального законодательства в области орфанных заболеваний продемонстрировано на примере обеспечения пациентов ЛАГ-специфической терапией: только идиопатическая форма легочной гипертензии включена в федеральный «ПЕРЕЧЕНЬ 24», для пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), не входящей в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», отсутствует отлаженный механизм лекарственного обеспечения.

В статье описан успешный опыт обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями вне зависимости от включения нозологии в «ПЕРЕЧЕНЬ 24» в г. Москве за счет создания и внедрения прозрачного регламента медицинского и лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, урегулировавшего процесс своевременного обеспечения пациентов необходимой терапией. В результате пациенты с ХТЭЛГ также имеют доступ к существующему патогенетическому лечению, которое способно продлить жизнь и повысить качество жизни таких пациентов.

Ключевые слова: орфанные (редкие) заболевания, легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, лекарственное обеспечение, ХТЭЛГ, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, иЛАГ, идиопатическая легочная гипертензия.

M.V. ZHURAVLEVA¹, A.Yu. LEBEDEVA^{1,2}¹ Moscow Health Department² Davydovsky City Clinical Hospital

ORGANIZATION OF PHARMACOLOGICAL SUPPORT OF PATIENTS WITH RARE DISEASES IN MOSCOW AS EXEMPLIFIED BY PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Orphan diseases are life-threatening, chronic, progressive and leading to a reduction in life expectancy or disability conditions. Patients with rare diseases are one of the vulnerable population groups, which is caused by several factors, such as insufficient awareness of practitioners about such diseases, complicated and lengthy diagnosis, and imperfection of legal environment in the area of pharmacological support of orphan diseases, when only 24 orphan diseases (List-24) are determined, which are treated at the expense of the RF subjects.

Imperfection of federal orphan diseases legislation is shown on the example of providing patients with PAH-specific therapy: only idiopathic form of pulmonary hypertension is included in the federal List-24, there is no well-established mechanism of pharmacological support for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) that is not included in the List-24.

The article describes the successful experience in providing patients with orphan diseases, regardless of the inclusion of nosology in List-24 in Moscow, through the creation and implementation of the transparent medical and pharmacological support regulation for patients with orthopaedic diseases, which settled the timely process of provision of patients with the necessary therapy. As a result, patients with CTEPH also have access to existing pathogenetic treatment that can prolong life and improve the quality of life of such patients.

Keywords: orphan (rare) diseases, pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, pharmacological supply, CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, iPAH, idiopathic pulmonary hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос организации и обеспечения пациентов с орфанными (редкими) заболеваниями не теряет своей актуальности с 80-х гг. прошлого века, когда впервые в США была представлена новая модель здравоохранения,

направленная на лечение орфанных заболеваний с использованием жизненно необходимых лекарственных средств [1]. Орфанными заболеваниями принято считать группу тяжелых редких заболеваний, встречающихся с определенной частотой, приводящих без лечения к смерти или инвалидизации больного. В разных странах принцип

отнесения того или иного заболевания в разряд орфанных различен. Согласно российскому законодательству распространенность орфанных заболеваний не должна составлять более 10 человек на 100 000 населения [2]. Во всем мире насчитывают от 6 000 до 8 000 различных редких заболеваний, 80% из которых обусловлены генетическими факторами [3]. Несмотря на название «редкие», общая распространенность таких заболеваний достигает от 27 до 36 млн человек по всей Европе, на территории Российской Федерации общее количество пациентов может достигать 1,5 млн человек по оценкам Медико-генетического научного центра ФАНО России (МГНЦ) [4, 5].

Орфанные пациенты являются одной из незащищенных групп населения, что обусловлено сразу несколькими факторами, такими как недостаточная осведомленность практикующих врачей о таких заболеваниях, поздняя диагностика, зачастую отсутствие патогенетического лечения и несовершенство нормативно-правового регулирования в области лекарственного обеспечения орфанных заболеваний. Вследствие этого редкие заболевания характеризуются высокой инвалидизацией, а также значительным снижением продолжительности и качества жизни пациентов, большинство из которых дети.

В нашей стране законодательное регулирование в сфере редких болезней предусмотрено Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2]. Согласно обновленным данным от 25 мая 2018 г., Перечень редких (орфанных) заболеваний, опубликованный на сайте Министерства здравоохранения РФ, в соответствии с частью 2 статьи 44 (не более 10 человек на 100 000 населения), насчитывает 226 заболеваний и нозологических групп [6]. Данный перечень включает в себя все редкие заболевания на территории России вне зависимости от наличия методов лечения и адекватной медикаментозной терапии этих болезней и может пополняться по мере выявления новых редких нозологий.

В то же время существует второй, более узкий Перечень, утвержденный Постановлением Правительства от 26.04.2012 г. №406 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». В данный перечень входит 24 орфанных заболевания (далее – «ПЕРЕЧЕНЬ 24») [7].

В соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ обеспечение граждан зарегистрированными в установленном порядке на территории Российской Федерации лекарственными препаратами для лечения заболеваний, включенных в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации (часть 1, статья 16, часть 9, статья 83) [2].

В то же время пациенты с орфанными заболеваниями, не входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», имеют право на бесплатное лекарственное обеспечение только в том случае, если они являются инвалидами I группы и неработающими инвалидами II группы согласно Постановлению Правительства

РФ №890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Пациенты этой категории заболеваний обеспечиваются лекарственными препаратами из Перечня региональной льготы Территориальной программы государственных гарантий данного субъекта РФ [8, 9].

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИИ НА ПРИМЕРЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЛГ)

Предлагаем рассмотреть вопрос различий в процессе лекарственного обеспечения орфанных пациентов на примере легочной гипертензии.

Легочная гипертония (ЛГ) объединяет группу заболеваний различной этиологии, приводящих к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ЛА), перегрузке и гипертрофии правого желудочка (ПЖ) с исходом в правожелудочковую сердечную недостаточность [11]. Диагностическим критерием ЛГ является уровень среднего давления в ЛА (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Современная классификация, предложенная на V Всемирном симпозиуме по ЛГ в 2013 г., включает 5 клинических групп, среди которых отдельно можно отметить идиопатическую легочную артериальную гипертензию (иЛАГ) и хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (ХТЭЛГ). Оба заболевания имеют схожую симптоматику, являются орфанными, однако в обеспечении пациентов лекарственными препаратами есть существенные различия [10, 11].

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) наиболее часто встречается среди других форм ЛАГ (доля иЛАГ среди других форм ЛАГ составляет 46,2% [12]). По эпидемиологическим данным, распространенность иЛАГ составляет 5,9 случаев на 1 млн человек в мире, а заболеваемость – 1–2 случая на 1 млн населения в год [11, 13] (табл. 1).

Важно отметить, что иЛАГ встречается преимущественно у молодых женщин трудоспособного и репродуктивного возраста. Средний возраст пациента на момент установления диагноза составляет 31,2 года [11].

Согласно наблюдениям за больными с иЛАГ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и анализу частоты выявления первых признаков иЛАГ и клинических симптомов при прогрессировании заболевания первым и наиболее частым проявлением болезни была одышка при выполнении физической нагрузки [14]. На начальном этапе иЛАГ может протекать и вовсе бессимптомно. В связи с этим период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составляет около 2 лет [11].

Кроме того, иЛАГ является быстро прогрессирующим заболеванием, характеризуется тяжелой инвалидизацией и смертностью. Согласно данным медико-социального исследования за период 2013–2015 гг. Института ЕАЭС «Доступность медико-социальной помощи и лекарственно-

го обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем», уровень инвалидизации при иЛАГ – 72% в 2014 г. и 71,6% – в 2015-м. Среди пациентов с иЛАГ 9,9% – инвалиды I группы; 35,1% – инвалиды II группы; 20,5% – инвалиды III группы. Среди всех заболеваний из «ПЕРЕЧНЯ 24» иЛАГ находится на 8-м месте по показателю инвалидизации [15].

При отсутствии лечения происходит быстрое развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, в частности сердечной недостаточности, приводящей к смерти: медиана продолжительности жизни пациентов с ЛАГ без лечения с момента установления диагноза составляет 2,8 года [16].

Другой формой ЛГ является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Основной причиной ХТЭЛГ является окклюзия легочных сосудов организованными тромбами, что приводит к повышению давления в системе легочных артерий и перегрузке правых отделов сердца, однако на данный момент этиология и патогенез ХТЭЛГ до конца не изучены [17, 18]. Считается также, что развитию ХТЭЛГ способствует наличие предшествующей тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), наличие ТЭЛА в анамнезе отмечается у 40–50% пациентов с ХТЭЛГ. Заболеванию подвержены в равной степени мужчины и женщины трудоспособного возраста. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза, по данным Национального регистра, составляет $45,8 \pm 13,7$ года. Однако из-за сложности диагностического процесса выявляемость болезни выше у больных 40–65 лет. По данным последних регистров, заболеваемость ХТЭЛГ составляет 0,9 случаев на 1 млн человек, а распространенность – 3,2 на 1 млн человек [14, 18].

ХТЭЛГ также является прогрессирующим жизнеугрожающим заболеванием, которое характеризуется симптоматикой, схожей с таковой при иЛАГ, а также при ряде заболеваний легких или сердечно-сосудистой системы.

Неспецифические клинические симптомы могут включать одышку, повышенную утомляемость, боли в груди, пресинкопе и синкопе, сердцебиение и перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки голени и стоп. По данным зарубежных исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при ДЛАср. в диапазоне 31–40 мм рт. ст. составляет 50%; при ДЛАср. от 41 до 50 мм рт. ст. – 20%; при ДЛАср. более 50 мм рт. ст. – 5% [18]. Средняя продолжительность жизни без лечения составляет 6,8 года [19].

Несмотря на улучшение осведомленности врачей о клинических проявлениях и особенностях течения иЛАГ и ХТЭЛГ, диагноз часто устанавливается уже на поздней стадии из-за неспецифичности клинических симптомов, которые могут быть присущи многим распространенным заболеваниям. По данным национального регистра, более 50% пациентов с легочной гипертензией на момент постановки диагноза имели III или IV функциональный класс (ФК) согласно классификации Всемирной организации здоровья (ВОЗ), в т. ч. по причине поздней диагностики [13].

Необеспечение таких пациентов своевременной патогенетической терапией неизбежно ведет к стремительному ухудшению состояния больного и летальному исходу. Однако, как было обозначено выше, лечение не всех заболеваний, являющихся орфанными, обеспечивается государством.

Несмотря на то что согласно федеральному закону обе формы легочной гипертензии иЛАГ и ХТЭЛГ являются орфанными, только идиопатическая форма легочной артериальной гипертензии (иЛАГ) входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», а значит, пациенты с иЛАГ имеют право на получение лекарственных препаратов для лечения за счет региональных бюджетов, в то время как для пациентов с ХТЭЛГ такой возможности нет, т. к. ХТЭЛГ не входит в этот перечень.

Поскольку на сегодняшний день не существует понятного механизма лекарственного обеспечения пациентов

Таблица 1. Сравнение эпидемиологических, демографических и иных характеристик иЛАГ и ХТЭЛГ

Критерии	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ)	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)
Распространенность	5,9 случаев на 1 млн человек	3,2 случаев на 1 млн человек
Заболеваемость	1–2 случая на 1 млн человек	0,9 случаев на 1 млн человек
Симптомы	Одышка, застойные явления в большом круге кровообращения, повышенная утомляемость, боли в груди, пресинкопе и синкопе, сердцебиение и перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки голени и стоп	
Средний возраст	31,2 года	$45,8 \pm 13,7$ года
Пол	Преобладают женщины	Равнозначно
Медиана продолжительности жизни без лечения с момента установления диагноза	2,8 года	6,8 года
Наличие препаратов для патогенетического лечения	Да	Да
Предоставление пациенту бесплатного лечения	Да – входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», Постановление Правительства от 26.04.2012 г. №406	Не входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24» Только инвалиды I группы, II неработающей группы, Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 №890

Таблица 2. Число пациентов, включенных в российский регистр ЛАГ и ХТЭЛГ

Диагноз	Первые данные регистра, март-2014						Актуальные данные, июль-2018		
	Всего в РФ	Мужчины	Женщины	На территории Москвы	Мужчины	Женщины	На территории Москвы	Мужчины	Женщины
иЛАГ	106	19	87	16	5	11	69	15	54
ХТЭЛГ	50	22	28	8	3	5	25	12	13

с редкими (орфанными) заболеваниями, не входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», единственным способом для пациента с ХТЭЛГ получить жизненно необходимое лечение бесплатно за счет средств регионального бюджета является наличие у пациента инвалидности [7, 8].

Такое правовое несоответствие формирует группы пациентов с разной степенью доступности патогенетической терапии, и, несмотря на сходство этих двух заболеваний, пациенты с ХТЭЛГ оказываются наименее защищенными, ведь при отсутствии лечения происходит быстрое развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, приводящей к инвалидизации и смерти.

Существующий дисбаланс в системе лекарственного обеспечения орфанных заболеваний ограничивает доступность пациентов к получению медицинской помощи на территории России, однако существуют регионы, которым удалось преодолеть этот барьер.

ОПЫТ МОСКВЫ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С начала 2012 г. на территории Российской Федерации был внедрен всероссийский национальный регистр пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), который включает пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Согласно первым опубликованным данным регистра, к 1 марта 2014 г. в него было включено 242 пациента (183 женщины и 59 мужчин), из которых у 79,3% имелась ЛАГ различной этимологии, в т. ч. у 43,8% иЛАГ (106 пациентов) и у 20,7% больных диагностирована ХТЭЛГ (50 пациентов) (табл. 2) [13].

Интересно отметить, что, согласно данным регистра, 32,2% пациентов проживают в Москве, 67,4% – в других регионах Российской Федерации [13]. Из них 20,5% приходится на иЛАГ и 10,2% – на ХТЭЛГ.

На сегодняшний день можно говорить о том, что выявляемость пациентов с ХТЭЛГ и иЛАГ на территории Москвы значительно возросла. Согласно данным Оргметодотдела ГКБ им. И.В. Давыдовского от 25.07.2018 в настоящее время выявлено 25 пациентов с ХТЭЛГ и 69 пациентов с иЛАГ. Все больные получают своевременную лекарственную терапию (табл. 2).

Возможно, такая разница в долевом соотношении выявляемости пациентов с легочной гипертензией связана в т. ч. с отсутствием или недостаточным оснащением диагностических центров в других регионах страны. Развитие таких экспертных центров на всей территории России крайне необходимо.

Существующие мировые практики внедрения ЛГ-центров убедительно доказывают свою эффективность. Например, в Великобритании, согласно последнему опубликованному отчету, внедрение ЛГ-центров позволило значительно сократить время диагностики заболевания, а также ускорить время назначения требуемой терапии и лечения [20].

В России на сегодняшний день формирование подобных центров находится на стадии развития. В некоторых субъектах РФ на функциональной основе уже созданы профильные ЛГ-центры, например, в Мурманской и Самарской областях.

В то же время в определенных регионах функционируют центры, занимающиеся диагностикой и ведением пациентов с заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24» редких (орфанных). В частности, на территории Москвы с целью урегулирования процесса обеспечения орфанных пациентов был подписан Приказ ДЗ г. Москвы №139 от 21.02.2014 «О дальнейшем совершенствовании организации оказания медицинской помощи жителям г. Москвы, страдающим заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний» [21]. На основании данного Приказа пациенты с идиопатической легочной гипертензией (иЛАГ), входящей в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», на территории Москвы обеспечиваются необходимой лекарственной терапией из регионального бюджета в соответствии с четкой и понятной схемой оказания медицинской помощи орфанным больным, прописанной в данном документе.

В случае подозрения на наличие редкого заболевания у больного врач-специалист направляет его на дальнейшее обследование и консультацию к окружному и главному внештатному специалисту. После установления и подтверждения диагноза с привлечением комиссии врачей на базе диагностического центра главный специалист оформляет все необходимые документы для осуществления закупки необходимого препарата.

Обеспечение лекарственными препаратами за счет регионального бюджета осуществляется в профильных отделениях медицинских организаций, оказывающих стационарную помощь, а также в дневных стационарах, куда больной направляется для проведения планового лечения. В случае получения пациентом таблетированных и иных форм лекарственных препаратов, специализированных продуктов лечебного питания обеспечение ими допускается через аптечные учреждения (рис. 1) [21].

Преимуществом данного варианта реализации полномочий является возможность обеспечивать больных орфанными заболеваниями необходимыми лекарственными препаратами при оказании медицинской помощи как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, лекарственные препараты закупаются централизованно из средств регионального бюджета. Таким образом, был оптимизирован процесс принятия решений, что позволило повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24».

Важно также отметить, что, помимо реестра медицинских и аптечных организаций государственной системы здравоохранения г. Москвы, состава главных внештатных специалистов, участвующих в обеспечении, проведении лечения и наблюдении за больными с редкими (орфанными) заболеваниями, в Приказе №139 также представлена номенклатура лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных с заболеваниями, включенными в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», включая иЛАГ.

Основным подходом к лечению иЛАГ является патогенетическая терапия, направленная на дилатацию стенки легочных сосудов, ведущая к их расширению и, следовательно, уменьшению нагрузки на правые камеры сердца. Для этого наиболее часто используемыми препаратами являются антагонисты рецепторов к эндотелину (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) и простаноиды, основными представителями которых являются бозентан, амбризентан, мацитентан, силденафил и ило-

прост ингаляционный. Часть их этих препаратов включена в номенклатуру лекарственных средств в соответствии с Приказом №139.

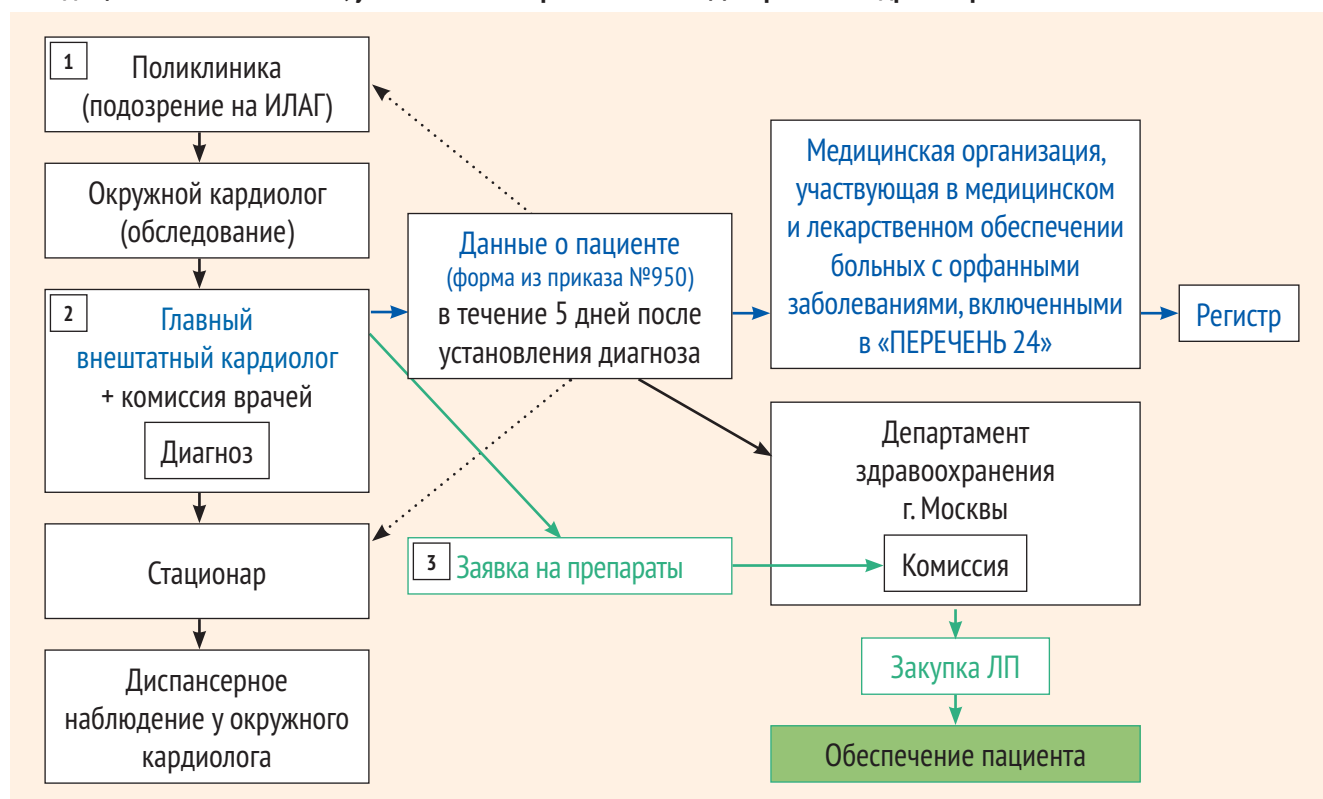
При этом алгоритм таргетной терапии ЛАГ подразумевает применение схемы последовательной комбинированной медикаментозной терапии. Это означает, что пациенты получают один, а затем второй и третий препарат из разных классов в последовательном режиме в случае неадекватного ответа на терапию [11].

Как известно, орфанные препараты дороги, а назначение двойной или тройной терапии сопровождается значительным увеличением экономического бремени лечения таких заболеваний. Более того, комбинированная терапия ЛАГ-специфических препаратов часто характеризуется клинически значимым фармакокинетическим/фармакодинамическим взаимодействием (некоторые комбинации), а также неблагоприятным профилем безопасности.

В подобной ситуации альтернативным инновационным подходом является перевод пациентов с иФДЭ-5 на риоцигуат вместо дальнейшей эскалации лечения. Риоцигуат – первый представитель новой группы препаратов для лечения ЛГ – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, обладающий принципиально иным механизмом действия по сравнению с имеющимися препаратами [22].

По результатам клинических испытаний риоцигуат эффективен у ранее не леченных пациентов и пациентов с отсутствием адекватного клинического ответа на терапию ЛАГ-специфическими препаратами, что было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом

Рисунок 1. Регламент медицинского и лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», установленный Приказом №139 Департамента здравоохранения г. Москвы



исследовании PATENT-1 [23]. Перевод пациентов с иФДЭ-5 (например, силденафила) на риоцигуат был изучен в пилотном исследовании IIb фазы RESPITE. Терапия риоцигуатом привела к улучшению значимых функциональных, гемодинамических и биохимических показателей. Согласно результатам исследования RESPITE через 24 недели 31% пациентов достигли минимум II ФК по ВОЗ и улучшения по Д6МХ ≥ 30 м без клинического ухудшения [24].

Таким образом, для определенной части пациентов с иЛАГ может быть целесообразно назначение риоцигуата. Однако риоцигуат не входит в номенклатуру лекарственных средств по Приказу №139 ДЗ г. Москвы. Может ли пациент получить необходимую терапию в этом случае?

В Москве существует регламентированный порядок индивидуального обеспечения таких пациентов – Распоряжение Департамента здравоохранения г. Москвы №1452-р от 31.12.2015 (ред. от 26.05.2017) «Об утверждении порядка индивидуального обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям): не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям, а также изделиями медицинского назначения», предусматривающий проведение врачебной комиссии в случае, когда по жизненным показаниям пациент нуждается в индивидуальной терапии (рис. 2) [25].

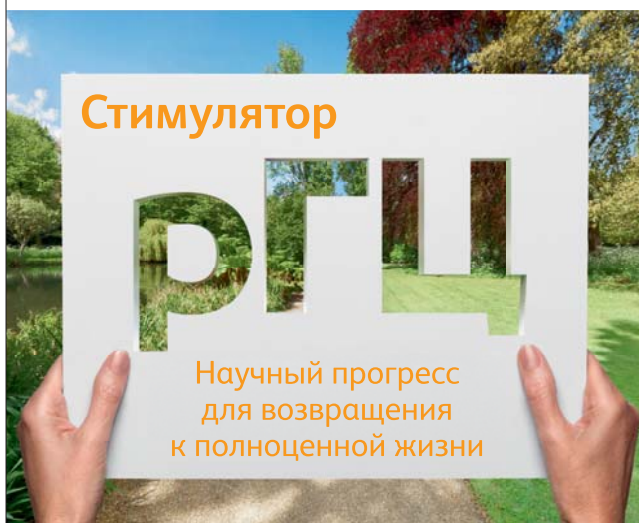
Таким образом, в случае, когда пациенту с иЛАГ (заболеванием, входящим в «ПЕРЕЧЕНЬ 24») необходим препарат, не включенный в номенклатуру Приказа №139, обеспечение осуществляется из регионального бюджета согласно Распоряжению №1452-р.

Важно отметить, что такой подход возможен не только в случае назначения препаратов, не предусмотренных номенклатурой лекарственных средств Приказа №139, но также и в случае лечения орфанных заболеваний, не вошедших в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», как, например, в случае с ХТЭЛГ.

Несмотря на то что для пациента с ХТЭЛГ хирургическое лечение (операция легочной тромбэндартерэктомии) рассматривается в качестве стандарта лечения, до половины всех больных по разным причинам признаются неоперабельными, и у <35% пациентов, которым выполняется тромбэндартерэктомия, после операции отмечается персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ [26]. Для неоперабельных пациентов и больных с постоперационными формами ХТЭЛГ консервативное медикаментозное лечение может рассматриваться как оптимальная терапевтическая опция.

По результатам исследований риоцигуат стал единственным препаратом, которому удалось продемонстрировать достоверную эффективность у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после операции в международном исследовании CHEST-1 и который имеет данное показание в США, Европе и России. Согласно результатам данного исследования препарат показал статистически значимое улучшение способности пациентов переносить физическую нагрузку по данным теста шестиминутной ходьбы, а также стабильно улучшил показатели сердечно-легочной гемодинамики,

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Адемпас®
риоцигуат

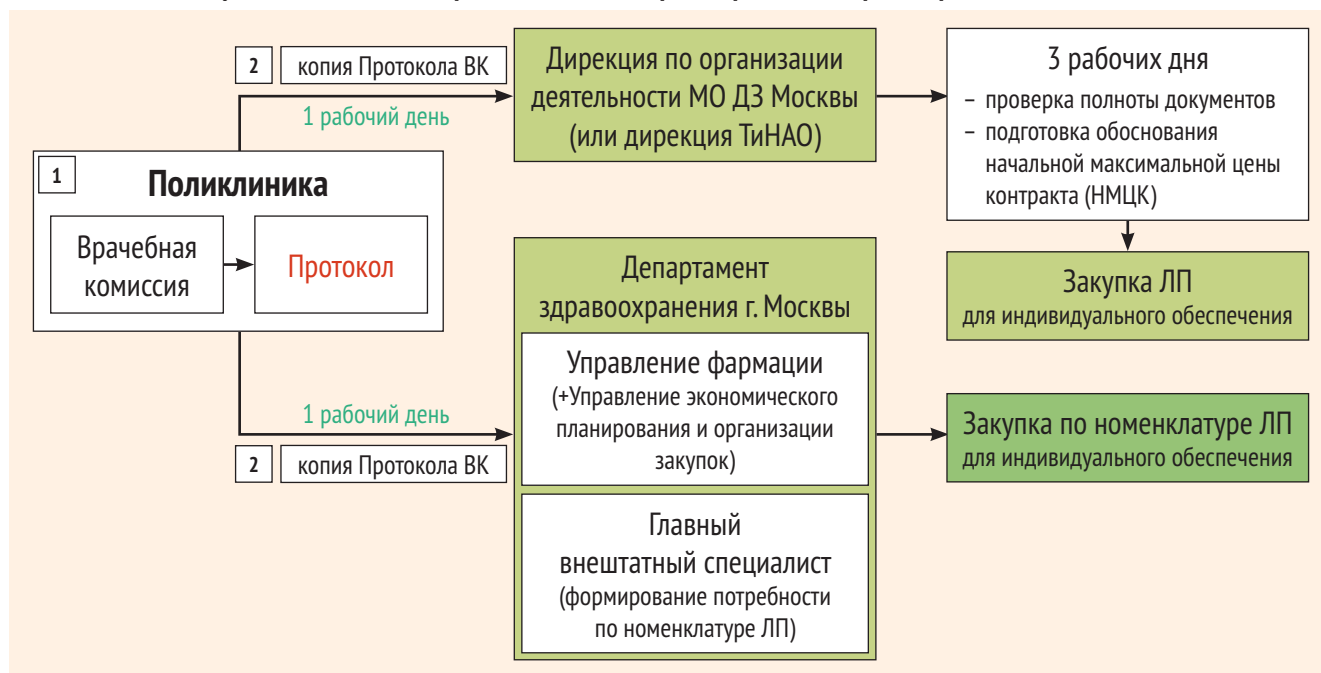
АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микроинкапсулированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ; неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс C, опыт клинического применения отсутствует); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как аминитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИП); 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 (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс B); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастрит, 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 05.10.2017. **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,
факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА
L.RJ.MKT.02.2017.0044

Рисунок 2. Регламент индивидуального обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, не входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», установленный Распоряжением №1452-р Департамента здравоохранения г. Москвы



функциональный класс по классификации ВОЗ и связанные с заболеванием биомаркеры [27].

Таким образом, у пациента с ХТЭЛГ в г. Москве предусмотрен механизм обеспечения терапией риоцигуатом за счет средств регионального бюджета в соответствии с Распоряжением №1452-р, несмотря на то, что ХТЭЛГ не входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На федеральном уровне существует неурегулированность вопроса между эпидемиологическими критериями отнесения к орфанным заболеваниям и практикой лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями. Ситуация с иЛАГ и ХТЭЛГ является ярким примером противоречия между формулировкой орфанного заболевания и лекарственным обеспечением только одной из форм легочной гипертензии. Несмотря на схожесть этих заболеваний, пациенты имеют разные права на лекарственную терапию.

В некоторой мере существующую проблему доступа к необходимой терапии решило бы включение лекарственных препаратов, предназначенных для лечения редких (орфанных) жизнеугрожающих заболеваний, в Перечень ЖНВЛП. Согласно данным Института ЕАЭС, на сегодняшний день в перечне ЖНВЛП присутствует немногим больше половины орфанных препаратов, что часто служит поводом для дополнительных аргументов организаторов здравоохранения против положительного решения в части бесплатного лекарственного обеспечения, особенно в стационарных условиях [15]. Так, в отношении ЛАГ-специфической терапии в Перечень ЖНВЛП входит только один препарат (МНН – бозентан), включенный в 2015 г., следо-

вательно, за прошедшие 3 года ПЖНВЛП не расширился ЛАГ-специфическими препаратами.

Включение препаратов в Перечень ЖНВЛП одновременно с государственной регистрацией максимальной отпускной цены производителя, а также обязательное снижение цен на воспроизведенные лекарственные препараты позволяет снизить нагрузку на бюджет здравоохранения. Положительные результаты государственного регулирования цен на лекарственные препараты можно рассмотреть на примере уже включенного в ПЖНВЛП бозентана. В 2017 г. за счет выхода воспроизведенного препарата бозентана произошло регулируемое снижение цены на воспроизведенный препарат. В результате, по расчетам экспертов, доля референтного лекарственного препарата бозентан в государственных закупках снизилась на 37%, что позволило сэкономить 108 млн руб. [28]. Таким образом, с учетом высвобождения финансовых средств в результате экономии при закупке воспроизведенного препарата бозентан возможно перераспределение ресурсов на другие препараты ЛАГ-специфической терапии, в т.ч. терапии ХТЭЛГ.

Отдельные субъекты РФ смогли внедрить успешный опыт разрешения этого противоречия, предоставляя право на лекарственное обеспечение как пациентам с орфанными заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», так и за его пределами. Описанный в статье опыт Москвы по обеспечению пациентов с орфанными заболеваниями оптимизировал процесс принятия решений, позволил урегулировать и повысить прозрачность процесса своевременного обеспечения всех орфанных пациентов необходимой патогенетической терапией. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. Rare essential drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization*, 2016, 86(9): 746-751.
2. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Federal Law No. 323-FZ «On fundamental healthcare principles in the Russian Federation» of November 11, 2011 (as amended on 07.03.2018).
3. Donnart A, Viollet V, Roinet-Tournay M. Rare diseases, definitions and epidemiology. *Soins Pédiatrie, puericulture*, 2013, 274: 14-16.
4. Implementation report Health and Consumers on the Commission Communication on Rare Diseases: Europe's challenges and Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases no. Accessible through: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/2014_rarediseases_implementationreport_en.pdf
5. Гильдеева Г.Н., Картавцова Т.В. Правовое регулирование жизненного цикла орфанных препаратов. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 2014, 3: 38-42. / Gildeeva GN, Kartavtsova TV. Legal regulation of the orphan drug life cycle. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*, 2014, 3: 38-42.
6. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Электронный ресурс. Доступно по ссылке <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy/> / Electronic resource. Available at <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy/>
7. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 №03 (ред. от 04.09.2012) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» / Resolution of the Government of the Russian Federation No. 403 «On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases, leading to reduced life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment» of April 26, 2012 (as amended on September 04, 2012).
8. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» / Resolution of the Government of the Russian Federation N 890 «On State Support for the Development of the Medical Industry and Improvement of Provision of the Population and Health Care Facilities with Drugs and Medical Products» of July 30, 1994 (as amended on 14.02.2002).
9. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 №1492 (ред. от 21.04.2018) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» / Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1492 «On the Program of State Guarantees of Free Medical Care to Citizens in 2018 and in the Planning Period of 2019 and 2020» of December 8, 2017 (as amended on 21.04.2018).
10. Simonneau G, Gatzoulis MA, Ian Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll of Cardiol*, 2013, 62(Suppl): 34-41.
11. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия. МКБ 10: I27.0/ I27.8; 2016. Утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/136/> / Clinical guidelines. Pulmonary hypertension. ICD 10: I27.0 / I27.8; 2016. Approved by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/136/>
12. Badesch D, Raskob G, Elliott G et al. Pulmonary Arterial Hypertension. Baseline characteristics from the REVEAL Registry. *CHEST*, 2010, 137(2): 376-387.
13. Чазова И.Е. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*, 2014, 9: 56-64. / Chazova IE et al. Pulmonary hypertension in Russia: the first results of the national registry. *Therapeutic archive*, 2014, 9: 56-64.
14. Легочная гипертензия. Под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. Практика, 2015. / Monograph «Pulmonary hypertension». Edited by Chazova IE, Martynyuk TV. *Praktika*, 2015.
15. Результаты медико-экономического исследования института ЕАЭС и RareDisExpert, при поддержке подкомитета по вопросам совершенствования организации здравоохранения Комитета Государственной Думы по охране здоровья, за период 2013-2015 гг. «Доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем». Доступно по ссылке <http://euras.center/Report.pdf> / The results of the medical and economic study of the Institute of EEU and RareDisExpert, with the support of the Subcommittee on Improving Organization of Public Health of the State Duma Committee for Health Protection, for the period 2013-2015. «Accessibility of medical care and drugs for patients with rare diseases in the Russian Federation: realities and ways to solve problems». Available at <http://euras.center/Report.pdf>
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med*, 1991, 115: 343-9.
17. Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev*, 2010, 19: 55-8.
18. Клинические рекомендации. Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия. МКБ 10:I27.8; 2016. Утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/137/> / Clinical guidelines. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ICD 10:I27.8; 2016. Approved by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/137/>
19. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T et al. Prognosis of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med*, 1999, 38: 543-6. Accessible via link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10435359>.
20. National Audit of Pulmonary Hypertension Great Britain, 2016-17. Accessible via link: https://files.digital.nhs.uk/pdf/h/8/national_audit_of_pulmonary_hypertension_8th_annual_report.pdf.
21. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 21.02.2014 №139 (ред. от 11.04.2017) «О дальнейшем совершенствовании организации оказания медицинской помощи жителям города Москвы, страдающим заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний» / Resolution of the Department of Health of the City of Moscow No. 139 «On further improvement of the organization of medical care to Moscow residents suffering from diseases included in the list of life-threatening and chronic progressive rare (orphanic) diseases» of February 21, 2014 (as amended on 11.04.2017).
22. Инструкция по применению лекарственного препарата Адемпас® для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002639. (от 05.10.2017) Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx?PatientPackageLeafletforAdempasforhumanuse.Registrationnumber:ЛП-002639.\(datedOctober10,2017\)Availableat:https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx](https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx?PatientPackageLeafletforAdempasforhumanuse.Registrationnumber:ЛП-002639.(datedOctober10,2017)Availableat:https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx)
23. Ghofrani H-A, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 330-40.
24. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*, 2017, 50: 1602425 [https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016] + online supplementary material.
25. Распоряжение Департамента здравоохранения г. Москвы от 31.12.2015 №1452-р (ред. от 26.05.2017) «Об утверждении порядка индивидуального обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами при наличии медицинских показаний (индивидуальная переносимость, по жизненным показаниям): не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям, а также изделиями медицинского назначения» / Resolution of the Moscow Department of Health No. 1452-r On the approval of the procedure for individual provision of certain categories of citizens entitled to receive government social assistance, with drugs in presence of medical indications (individual intolerance, on vital indications): not entering into medical care standards; by trade names, and with medical devices of December 31, 2015 (as amended on May 26, 2017).
26. Olsson KM et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111: 856-62.
27. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013 Jul 25, 369(4): 319-29.
28. Доступно по ссылке: <http://www.euras.center/Orphan.pdf> / Available at <http://www.euras.center/Orphan.pdf>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Журавлева Марина Владимировна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, врач-клинический фармаколог ГКБ им. Давыдовского

Лебедева Анастасия Юрьевна — д.м.н., профессор, заместитель внештатного специалиста – кардиолога Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. Давыдовского

О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}, В.В. КАШТАЛАП^{1,2}¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Кемерово, Россия

ПАЦИЕНТ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

КАК ОПТИМИЗИРОВАТЬ ПРОГНОЗ?

В обзорной статье на основании зарубежных и отечественных исследований, рекомендаций Европейского и Североамериканского кардиологических и хирургических сообществ обобщены позиции экспертов в отношении клинико-прогностической значимости мультифокального атеросклероза у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца и влияния этого феномена на общий сердечно-сосудистый риск. Даны позиции современных клинических рекомендаций в отношении антитромботической терапии у пациентов с периферическим атеросклерозом. Представлены перспективные позиции по оптимизации антитромботической терапии на основании недавнего клинического исследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, прогноз, антитромботическая терапия.

O.L. BARBARASH^{1,2}, V.V. KASHTALAP^{1,2}¹ Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Kemerovo State Medical University the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

A PATIENT WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS. HOW TO OPTIMIZE THE PROGNOSIS?

The review article summarized the positions of experts on the clinical and prognostic significance of multifocal atherosclerosis in patients with different forms of coronary heart disease and the impact of this phenomenon on overall cardiovascular risk based on the foreign and domestic studies, the guidelines of the European and North American Cardiological and Surgical Associations. It also presents the review of the modern clinical guidelines for antithrombotic therapy in patients with peripheral atherosclerosis. The review presents prospects for the optimization of antithrombotic therapy based on a recent clinical study.

Keywords: coronary artery disease, multifocal atherosclerosis, prognosis, antithrombotic therapy.

Атеросклероз – системное заболевание. Изолированное поражение одного сосудистого бассейна является скорее исключением, чем правилом. Стенотическое поражение двух и более сосудистых бассейнов носит название «мультифокальный атеросклероз» (МФА). Его наличие ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при хронических и острых состояниях, определяет сложности в принятии решения о выборе тактики лечения пациента, при этом речь идет не только о гемодинамически значимых стенозах, но и о латентных формах МФА [1].

Учитывая системность поражения при атеросклерозе, актуален вопрос активного выявления и мониторингирования степени выраженности артериальных стенозов различной локализации при первом обращении пациента за медицинской помощью в связи с симптомами ишемии органов и тканей в любых сосудистых бассейнах. Такой подход – основа для разработки перспективных моделей управления рисками развития острых и хронических состояний, ассоциированных с атеросклерозом, что особенно подчеркивается в актуальных клинических руководствах [2].

Однако в российской реальной клинической практике такой подход не является традиционным. Результат этого – высокий процент развития у такого рода пациентов повторных сердечно-сосудистых событий [3].

В 2009 г. в нашем учреждении (Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово) создан научный отдел мультифокального атеросклероза. Основная цель исследований – оптимизация подходов к диагностике, выбору эффективных алгоритмов управления рисками развития сосудистых событий у пациентов с системными проявлениями атеросклероза. Основная гипотеза наших исследований этого направления в разделе ургентной кардиологии строилась на представлении о том, что у пациентов после перенесенного сосудистого события активный скрининг атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов позволяет выявлять, а в последующем мониторировать и управлять этим процессом. Прежде всего, в ходе регистрового исследования было выявлено, что у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) и без подъема ST [1, 4] имеет место высокая распространенность латентных и гемодинамически значимых

форм МФА (до 95%). Практически у 29% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST выявляются гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей [1].

Пациенты с МФА в госпитальном и постгоспитальном периоде отличаются большей тяжестью и риском развития повторных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. У 70% пациентов в течение первого года после перенесенного острого коронарного синдрома выявляется феномен прогрессирования некоронарного атеросклероза, предиктором которого являются неприверженность пациентов к терапии, возраст, неконтролируемые артериальная гипертензия и дислипидемия, а также ряд факторов воспаления и миокардиальной дисфункции [5].

Проведенные исследования позволили прийти к выводу и том, что патофизиологической основой прогрессирования атеросклероза после перенесенного ИМнST является неспецифическая системная воспалительная реакция. Воспалительная реакция, закономерно возникающая при некрозе миокарда, способна оказывать системный эффект и индуцировать активность воспаления в сосудистых областях, расположенных на удалении от нестабильной бляшки, что в конечном итоге повышает риск развития новых атеротромботических событий не только в коронарном, но и в каротидном и других артериальных бассейнах.

Результаты наших исследований, демонстрирующих высокую частоту выявления МФА и неблагоприятный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом, подтверждены данными наблюдения за исходами пациентов с хроническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС).

В серии исследований Сумина А.Н. с соавт. показано, что у пациентов кардиохирургической клиники активная диагностическая тактика по выявлению поражения некоронарных артериальных бассейнов, особенно у пациентов старших возрастных групп, а также проведение сочетанных реконструктивных хирургических вмешательств у пациентов с МФА улучшали отдаленные исходы заболевания [6, 7]. При этом у стабильных пациентов с ИБС поражение одного сосудистого бассейна выявлено у 72,5%, а двух и более (стенозы 50% и более) – у 27,5% [8]. Важно подчеркнуть, что некоронарные стенозы от 30% и выше имеют около 50% пациентов, планирующих на открытую коронарную хирургию [9]. Наличие даже гемодинамически незначимого поражения некоронарных сосудистых бассейнов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при острых [1] и хронических проявлениях ИБС [10].

Другим аспектом наших исследований явилась гипотеза о том, что среди пациентов с симптомным атеросклерозом сосудов нижних конечностей (АСНК) велика доля больных с коморбидной ИБС. К сожалению, до сих пор эта категория пациентов остается вне поля зрения кардиологов, наблюдаясь у врачей других специальностей (общих и сосудистых хирургов). В то же время у значительной части пациентов с АСНК имеется поражение коронарных артерий, что оказывает существенное влияние на их прогноз. Так, более чем 40% из них имеют проявления стенокардии, 35% перенесли ранее инфаркт

миокарда, 23% – чрескожные коронарные вмешательства, до 20% – коронарное шунтирование [11]. У $\frac{2}{3}$ таких пациентов диагноз ИБС устанавливается на основе положительных стресс-тестов, и до 70% пациентов имеют значимые стенозы хотя бы в одной коронарной артерии.

Представленные данные соотносятся с результатами крупных исследований, демонстрирующих высокую частоту выявления МФА у пациентов с клиническими проявлениями ишемии какого-либо одного сосудистого бассейна. Причем частота сопутствующего МФА увеличивается по мере агрессивности подходов к его выявлению. Наличие МФА является независимым предиктором неблагоприятного прогноза.

Одним из первых исследований, оценивших проблему МФА, явился регистр CASS, анализирующий долгосрочную смертность от всех причин у 16249 пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию, 14,1% из которых имели проявления МФА [12]. Через 10 лет наблюдения только 57% пациентов с МФА были живы против 68% пациентов с изолированной ИБС. Кроме того, на протяжении всего периода наблюдения пациенты с ИБС и сопутствующим некоронарным атеросклерозом имели на 25% более высокий риск смерти по сравнению с пациентами с ИБС без подтвержденного некоронарного атеросклероза.

Проявления МФА у пациента могут отсутствовать при первом медицинском контакте. Однако развитие в последующем периферического атеросклероза закономерно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий [13, 14]. Исследование «Heart and Soul Study» [13] включало 1018 пациентов со стабильной ИБС. В течение периода наблюдения (в среднем 7,2 года) у 4,9% пациентов развился симптомный периферический атеросклероз. Смертность у пациентов с развившимися проявлениями МФА составила 19% и 5% в группе лиц, у которых МФА отсутствовал ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов, у которых развился симптомный МФА, был выявлен более высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий (инсульта, транзиторной ишемической атаки, застойной сердечной недостаточности, ИМ, коронарной реваскуляризации). Более того, после корректировки на наличие традиционных факторов риска симптомный периферический атеросклероз оставался ассоциированным с 70%-ным повышением риска последующих сердечно-сосудистых событий (скорректированное отношение рисков (ОР) = 1,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,9; $p = 0,04$) и 80%-ным повышением риска смерти (скорректированное ОР = 1,8; 95% ДИ 1,2–2,7; $p = 0,0069$).

Обсуждая данные литературы о важности выявления МФА у пациентов с острым коронарным синдромом, следует вспомнить одно из первых в этом направлении исследований. Клинический протокол OPUS-TIMI – проспективное двойное слепое рандомизированное исследование, в котором эффективность лечения антагонистом IIb/IIIa-гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов орбофибаном совместно с аспирином сравнивали с приемом только аспирина у пациентов с ОКС [15]. В период с октября 1997 г. по ноябрь 1998 г. в исследование был включен 10281 пациент, из которых 11,4% имели в анамнезе клинические

проявления некоронарного атеросклероза (симптомные поражения артерий нижних конечностей, цереброваскулярную болезнь). Наличие МФА в этом исследовании явилось предиктором повышенного риска смерти, повторного инфаркта, рецидивирующей ишемии миокарда и инсульта в течение 10 месяцев наблюдения. Кроме того, несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск таких больных, пациенты с МФА реже принимали бета-блокаторы и статины. Менее агрессивным лечением, получаемым этими пациентами, могут объясняться (частично) их более худшие отдаленные результаты. Важно подчеркнуть при этом, что и в наших собственных исследованиях пациенты с МФА отличались более низкой приверженностью к назначенной терапии, чем больные без МФА [11].

Использование динамического внутрикоронарного ультразвукового контроля позволило исследователям прийти к выводу о том, что у пациентов с ИБС и МФА имел место более тяжелый атеросклероз коронарных артерий, а также более быстрое его прогрессирование, чем у пациентов с ИБС без МФА. Кроме того, при достижении уровней сывороточного холестерина липопротеина низкой плотности менее 1,8 ммоль/л на фоне лечения высокими дозировками статинов эти пациенты характеризовались значительным снижением риска прогрессирования коронарного атеросклероза и показывали большую его регрессию [16]. Эти данные являются еще одним аргументом необходимости применения более агрессивной холестеринснижающей терапии пациентов с МФА, включая нестатиновые лекарственные препараты (эзетимиб, ингибиторы PCSK9).

В регистре CRUSADE у пациентов с недавно перенесенным ОКС оценивался риск развития последующих сосудистых событий в зависимости от количества пораженных артериальных бассейнов. В наблюдение были включены 95749 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. На момент включения у 11,9% пациентов было выявлено поражение аорты и артерий нижних конечностей, у 10,9% – церебральных сосудов. Затем исследуемая популяция классифицировалась в зависимости от количества дополнительно пораженных к коронарному артериальным бассейнов: 0 (48,9%), 1 (38,3%), 2 (11,2%) или 3 (1,6%). Авторы исследования пришли к выводу о том, что целый ряд значимых показателей прогноза прямо пропорционально зависели от признаков МФА в виде вовлеченности в атеросклеротический процесс дополнительных артериальных бассейнов у больных с ОКСбпST: смертность в стационаре (3,4, 4,2, 6,3, 7,3%); частота инфаркта миокарда (1,9, 2,3, 3,2, 3,2%); частота инсульта (0,6, 0,8, 0,9, 1,4%) и застойная сердечная недостаточность (5,8, 8,4, 12,3, 14,9%) ($p < 0,0001$) [17].

В регистре ОКС GRACE риск серьезных неблагоприятных сердечных событий оценивался в течение 6 месяцев наблюдения у 32 735 пациентов. Уровень смертности в стационаре составил 4,5% у пациентов без МФА, 7,2% – у пациентов с поражением аорты и артерий нижних конечностей, 8,9% – у пациентов с перенесенным инсультом и 9,4% при сочетании двух ранее перечисленных поражений ($p < 0,001$). Аналогичным образом через 6 месяцев

после выписки из стационара смертность была самой низкой у пациентов с ОКС без МФА и самой высокой – у пациентов с ОКС, наличием МФА и инсульта в анамнезе (минимальное значение – 3,9%, максимальное – 12%) [18].

К сходным выводам пришел исследователь Subherwal S. с соавт. [19], которые в течение 3 лет оценивали прогноз у пациентов с ИМбпST. Было выявлено, что смертность повышалась с увеличением количества вовлеченных в атеросклеротический процесс артериальных бассейнов: 33% – при изолированной ИБС, 49% – при сочетании ИБС с поражением аорты и артерий нижних конечностей, 52% – при сочетании с цереброваскулярным заболеванием и 59% – при сочетанном поражении трех артериальных бассейнов.

Выявление МФА должно быть обязательным условием при обсуждении вопроса о полноте реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС. Так, ряд исследований продемонстрировал тесную связь между наличием МФА и результатами чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ИБС [20]. В исследовании BARI 5-летние результаты коронарной реваскуляризации сравнивались у пациентов с наличием и отсутствием некоронарного атеросклероза (наличие в анамнезе хирургических вмешательств на некоронарных артериальных бассейнах, известные данные о наличии аневризмы брюшной аорты и перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак). Среди 1816 пациентов с многосудистой ИБС, подвергшихся реваскуляризации (ЧКВ или КШ), у 17% был сопутствующий МФА. Пятилетняя выживаемость для пациентов с сопутствующим МФА составляла 75,8% и 90,2% – для пациентов без МФА ($p < 0,001$). Относительный риск смерти для пациентов с МФА любой локализации составил 1,7; при поражении артерий нижних конечностей – 1,5; при поражении церебральных артерий – 1,7; при поражении трех артериальных бассейнов – 2,3. Более того, среди пациентов с МФА достоверных различий в относительном риске смерти у пациентов, перенесших КШ или ЧКВ, не было (скорректированный OR = 0,87, $p = 0,40$) [21].

Различия в прогнозе заболевания после выполнения ЧКВ были оценены в объединенном анализе 8 крупных рандомизированных испытаний PCI (EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE, RAPPORT, IMPACT-II, TARGET, CREDO). Ранее диагностированный МФА присутствовал у 8,1% из 19867 пациентов. После проведения ЧКВ показатели смертности и инфаркта миокарда в течение 7 и 30 дней, а также через 6 месяцев и 1 год были значительно выше среди пациентов с периферическим атеросклерозом, чем у пациентов без МФА. Более того, было установлено, что периферический атеросклероз является независимым предиктором смерти через 30 дней (OR = 1,67; 95% ДИ 1,03–2,70; $p = 0,039$), 6 месяцев (OR = 1,76; 95% ДИ 1,31–2,37; $p < 0,001$) и 1 год (OR = 1,46; 95% ДИ 1,08–1,96; $p = 0,013$) даже после корректировки по возрасту, индексу массы тела, полу, наличию сахарного диабета, курению, артериальной гипертензии, предшествующему инфаркту миокарда, инсульту, застойной сердечной недостаточности и клиренсу креатинина. При этом достоверных раз-

личий по реваскуляризации целевого сосуда между пациентами с МФА или без него выявлено не было [22].

Еще в одном исследовании, которое оценивало результативность ЧКВ у пациентов с МФА [23], было показано, что пациенты с МФА (18% из 7696 всех обследованных) чаще имеют многососудистое коронарное поражение (79% против 68%, $p < 0,001$) и реже – непосредственный успех процедуры ЧКВ (95% против 97%, $p < 0,001$). Кроме того, пациенты с МФА по сравнению с пациентами с изолированной ИБС имели значительно более высокий процент кровотечений, связанных с проведением ЧКВ и требующих переливания крови (10,8% против 5,8%; $p < 0,001$). Летальность в стационаре (3% против 1%), а также другие крупные внутрибольничные осложнения (смерть, ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака) были значительно выше у пациентов с МФА по сравнению с теми больными, у которых отсутствовали проявления периферического атеросклероза. Вероятность смерти в стационаре (скорректированное ОР = 1,84; 95% ДИ 1,16–2,90; $p < 0,009$) и другие основные сердечно-сосудистые события (скорректированное ОР = 1,25; 95% ДИ 1,00–1,55; $p = 0,048$) незначительно менялись после контроля за любым фактором риска. Неблагоприятный эффект влияния МФА на результаты ЧКВ сохранялся и при 2-летнем наблюдении по показателю смертности (ОР = 1,48; 95% ДИ 1,26–1,73) и заболеваемости (ОР = 1,36; 95% ДИ 1,22–1,51) [24].

Кроме того, даже в настоящее время периферический атеросклероз является доказанным фактором риска (ОР = 2,42; 95% ДИ 1,48–3,94; $p < 0,0001$) для местных сосудистых осложнений после коронарной ангиографии при бедренном доступе, в том числе в отношении более серьезных осложнений, требующих хирургического вмешательства, при развитии псевдоаневризм, артериальных окклюзий, гематом и диссекций артерий [25].

Анализ ближайших и отдаленных результатов КШ показал, что наличие МФА не оказывает существенного влияния на ближайшие исходы (внутрибольничные и 30-дневные) открытой коронарной реваскуляризации. Однако пациенты с ИБС и сопутствующим МФА, перенесшие операцию КШ, имеют выше среднесрочный и долгосрочный (5–9 лет) риск смерти (ОР = 1,7, 95% ДИ 1,2–2,4; $p = 0,004$) по сравнению с пациентами, подвергшимся КШ, без периферического атеросклероза [26].

К подобным выводам пришли и коллеги из нашего центра [8]. Однако вряд ли наличие МФА у пациентов с коронарным атеросклерозом и высокий риск неблагоприятных отдаленных событий после реваскуляризации миокарда имеют прямые причинно-следственные связи. Скорее всего, МФА является суррогатным маркером тяжелой системной атеросклеротической «нагрузки» и более интенсивной гипоперфузии органов и тканей.

Учитывая убедительные доказательства того, что пациенты с МФА имеют высокий риск отдаленных сердечно-сосудистых событий, представляется целесообразным систематически и тотально оценивать больных ИБС в отношении наличия периферического атеросклероза. Тем не менее существуют разногласия относительно того, связан ли рутинный скрининг МФА у таких пациентов с улуч-

шением результатов лечения, поскольку основные данные основаны на небольших исследованиях или *post-hoc*-анализах клинических исследований у пациентов с ИБС. Анализ 8 клинических руководств по скринингу периферического атеросклероза выявил существенные различия в рекомендациях: в 5 рекомендациях, поддерживающих скрининг, указывается целесообразность проводить его с использованием лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). В трех оставшихся рекомендациях позиционируется недостаточное количество доказательств для обоснования такого рутинного скрининга [27].

Единственное рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивался скрининг на периферический атеросклероз и отсутствие скрининга у пациентов с ИБС и высоким риском сосудистых событий, – AMERICA [28]. В это исследование был включен 521 пациент с ИБС и очень высоким сердечно-сосудистым риском (трехсосудистое поражение коронарных артерий или перенесенный в течение 1 месяца острый коронарный синдром, возраст пациента 75 лет и старше). Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа – систематического скрининга асимптомного периферического атеросклероза в течение 2 лет с использованием ЛПИ и с помощью дуплексного ультразвука, а также с применением интенсивной профилактической стратегии; вторая группа – без скрининга и с традиционным интенсивным ведением ИБС. Хотя в ходе исследования более чем у 21% пациентов был выявлен МФА, отсутствовали четкие клинические преимущества систематического скрининга бессимптомного МФА у данной категории пациентов в отношении результатов лечения пациентов.

По мнению Manfrini O., исследование AMERICA имело ряд значимых ограничений: по размеру выборки, по включению только пациентов крайне высокого риска, а также по применению интенсивной стратегии вторичной профилактики в обеих группах [29]. Поэтому вопрос о том, следует ли проводить регулярный скрининг периферического атеросклероза с помощью ЛПИ и ультразвука у всех пациентов с подтвержденной ИБС или только у лиц с ИБС и очень высоким сердечно-сосудистым риском, остается без ответа. Кроме того, результаты исследования AMERICA подтверждают значимость агрессивной вторичной профилактической терапии у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия МФА.

Тем не менее многие пациенты со стабильными формами ИБС могут в конечном итоге нуждаться в реваскуляризации коронарных сосудов с помощью ЧКВ или КШ, а сопутствующий периферический атеросклероз может повлиять на ближайшие и отдаленные результаты лечения. Следует помнить, что у пациентов с ЧКВ предпочтительным является радиальный доступ, поскольку, как было показано в предыдущих исследованиях, у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей, проходящих процедуру ЧКВ с использованием бедренного доступа, наблюдается 2,4-кратное повышение риска местных сосудистых осложнений [25].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2017), посвященных диагностике и лечению перифериче-

ского атеросклероза, использование неинвазивного показателя – оценка ЛПИ – позиционируется как скрининговый метод первой линии для выявления периферического атеросклероза (уровень доказательности I C) [2]. Категория пациентов, подлежащих оценке ЛПИ, сводится не только к лицам с клиническими проявлениями периферического атеросклероза, но и к лицам, имеющим высокий риск развития атеросклероза артерий нижних конечностей. К таковым относят лиц с атеросклерозом коронарных или любых периферических артерий, а также пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, скрининговую оценку МФА с применением ЛПИ следует проводить лицам без клинических проявлений симптомов ишемии нижних конечностей, но при наличии у них высокого риска развития атеросклероза артерий нижних конечностей [мужчины и женщины старше 65 лет; мужчины и женщины в возрасте до 65 лет с высоким сердечно-сосудистым риском (по SCORE); мужчины и женщины в возрасте старше 50 лет с семейным анамнезом заболеваний артерий нижних конечностей].

Обоснованием для скрининга МФА у пациентов с ИБС является возможность применения ранних эффективных стратегий профилактики сосудистых событий. Поэтому, несмотря на отсутствие четких доказательств, скрининг МФА и его профилактика с помощью медикаментозного лечения и здорового образа жизни остаются ключевыми аспектами ведения этих пациентов. Принципы вторичной профилактики при атеросклерозе любой локализации едины [30]. Они включают использование антитромботических средств и статинов на фоне коррекции поведенческих факторов риска. Наличие у пациента проявлений МФА должно быть аргументом для инициации агрессивных мер вторичной профилактики. Традиционный подход с использованием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) не решает всех проблем, связанных с высоким риском сосудистых событий у пациентов с МФА [31]. Другой дезагрегант – клопидогрел не показал убедительного преимущества перед аспирином при лечении пациентов с периферическим атеросклерозом в рамках исследования CAPRIE. Однако клопидогрел имеет больше преимуществ перед аспирином при долгосрочном приеме в отношении развития больших кровотечений [32]. «Новый» дезагрегант тикагрелор как более мощный блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в исследовании EUCLID не смог доказать преимущества перед клопидогрелом при лечении пациентов с симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей [33].

Важным этапом в формировании эффективной программы вторичной профилактики у пациентов с МФА явились результаты крупного рандомизированного клинического исследования COMPASS [34], объединившего пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации (пациенты со стабильной ИБС высокого риска, пациенты с симптомным и асимптомным атеросклерозом сонных артерий и артерий нижних конечностей). В исследовании участвовали 602 центра из 33 стран, в том числе из России. Больные со стабильным течением ИБС или заболеваний периферических артерий были рандомизиро-

ваны на 3 группы. Одна из них предполагала прием аспирина в дозе 100 мг/сут, вторая – сочетание аспирина с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день, а третья – монотерапию ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день. Первичная конечная точка, характеризующая эффективность терапии (сердечно-сосудистая смерть, инсульт или инфаркт миокарда), развилась у 339 (4,1%) пациентов группы ривароксабана в комбинации с аспирином, у 448 (4,9%) – в группе монотерапии ривароксабаном и у 496 (5,4%) пациентов группы монотерапии аспирином. При сравнении групп, принимающих ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с аспирином и аспирином в качестве монотерапии, отношение рисков первичной конечной точки составило 0,76 (95% ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$); при сравнении групп с монотерапией ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки и аспирином отношение рисков составило 0,9 (95% ДИ 0,79–1,03; $p = 0,12$). Добавление ривароксабана к аспирину снижало риск сосудистой смерти на 22%, смерти от ИБС – на 27%, риск ишемических инсультов или инсультов неопределенного типа – на 49%. Закономерно присоединение малых доз ривароксабана к аспирину повышало риск развития крупных кровотечений по сравнению с монотерапией аспирином (ОР = 1,7; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$). Однако важно подчеркнуть, что группы не отличались по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или клинически проявляющихся кровоизлияний в жизненно важные органы.

Таким образом, двойная анти тромботическая терапия, основанная на применении малых доз аспирина и селективного прямого ингибитора Ха-фактора свертывания крови ривароксабана, одновременно воздействующая на оба звена гемостаза, продемонстрировала несомненную клиническую выгоду у пациентов со стабильным течением ИБС или с заболеваниями периферических артерий. В ближайшее время после регистрации показаний результаты исследования COMPASS должны лечь в основу вторичной профилактики пациентов с МФА. Безусловно, этому должен способствовать активный скрининг пациентов с ИБС на предмет выявления МФА.

Между тем в настоящее время продолжается ряд исследований, нацеленных на популяцию пациентов с периферическим атеросклерозом. Это, прежде всего, VOYAGER – плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, оценивающее эффективность ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании со 100 мг аспирина у пациентов после хирургического или эндоваскулярного вмешательства на периферических артериях. В исследование к окончанию 2018 г. планируется включить около 6500 пациентов [35].

Последние годы вопросы вторичной профилактики пациентов с периферическим атеросклерозом активно освещаются в экспертных документах специалистов различных сообществ. В рекомендациях Американского (AHA/ACC) [36] и Европейского (ESC) обществ кардиологов [2] и сосудистых хирургов (SVS) [37] подробно представлены руководства по использованию анти тромботической терапии у пациентов с периферическим атеросклерозом с некоторыми сходствами и различиями между собой.

Все три цитируемых документа дают рекомендацию класса I A для монотерапии либо аспирином, либо клопидогрелом при лечении симптомного периферического атеросклероза. Тем не менее отсутствуют надежные данные рандомизированных клинических исследований, подтверждающие эффективность монотерапии аспирином у пациентов с симптомным периферическим атеросклерозом. Некоторые авторы утверждают, что рекомендации по монотерапии аспирином должны позиционироваться с более низким уровнем доказательств [38]. Недавно обновленные руководства по периферическому атеросклерозу Европейского общества кардиологов (2017) предполагают, что клопидогрел может быть предпочтительнее аспирина на основе уровня доказательности IIb B.

Рекомендации АНА/ACC (2016) указывают на то, что польза двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом для пациентов с периферическим атеросклерозом не установлена [36]. Однако отмечается, что двойная антитромбоцитарная терапия может потенциально применяться для уменьшения случаев неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших периферическую реваскуляризацию (IIb, C-LD). SVS и ESC рекомендуют двойную антитромбоцитарную терапию на 1 месяц после эндоваскулярной реваскуляризации (IIb B). Кроме того, рекомендации SVS предлагают монотерапию дезагрегантами (аспирин или клопидогрел) или двойную антитромбоцитарную терапию для пациентов, подвергшихся реваскуляризующим процедурам (II, B).

Для пациентов с бессимптомным периферическим атеросклерозом АНА/ACC рекомендует использовать антиагрегантную терапию, если ЛПИ составляет 0,90 и

меньше (IIa, C-EO) [36]; ESC не рекомендует рутинное использование антитромбоцитарной терапии у бессимптомных пациентов (III, A) [2]; SVS не дает конкретных рекомендаций в этом отношении [37]. Следует отметить, что каждое из этих руководств опубликовано до представления данных COMPASS; поэтому роль аспирина и низкой дозы ривароксабана для пациентов с периферическим атеросклерозом не учитывалась при составлении этих рекомендательных документов.

Таким образом, пациенты с ИБС и сопутствующим периферическим атеросклерозом – группы чрезвычайно высокого сердечно-сосудистого риска независимо от клинически проявляющегося или латентного некоронарного атеросклероза, а также клинической формы ИБС (стабильная ИБС, ОКС или коронарная реваскуляризация) [39, 40]. Многие ассоциации периферического атеросклероза с неблагоприятными результатами при различных формах ИБС оправдывают использование периферического атеросклероза в качестве прогностического маркера в стратификации риска пациентов с ИБС. Стратегии вторичной профилактики с антитромботической терапией и высокоинтенсивным лечением статинами связаны с уменьшением ишемических событий, меньшим прогрессированием коронарной болезни и сопутствующего атеросклероза [41].

Результаты исследования COMPASS должны стать толчком к активному выявлению латентного и симптомного некоронарного атеросклероза с целью его мониторинга и агрессивной вторичной профилактики. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2012, 1: 12-16. / Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2012, 1: 12-16 (in Russian).
2. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LE L, Bjoerck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 2018, 39: 763–821. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
3. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Предикторы госпитальных осложнений коронарного шунтирования: роль мультифокального атеросклероза. *Сибирский медицинский журнал*, 2016, 31(1): 35-41. / Bezdenezhnikh A.V., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Predictors of hospital complications after coronary artery bypass grafting: the role of multifocal atherosclerosis. *Siberian Medical Journal*, 2016, 31(1): 35-41.
4. Бернс С.А., Зыкова Д.С., Зыков М.В., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Нагирняк О.А., Барбараш О.Л. Роль мультифокального атеросклероза в реализации новых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. *Кардиология*, 2013, 8: 15-23. / Berns S.A., Zyкова D.S., Zykov M.V., Schmidt E.A., Yukhno E.S., Nagirnyak O.A., Barbarash O.L. The Role of Multifocal Atherosclerosis in Realization of New Cardiovascular Complications during One Year after Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*, 2013, 8: 15-23.
5. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталап В.В., Коломыцева И.С., Сизова И.Н., Волюкова М.А., Шибанова И.А. Роль субклинического воспаления в прогрессировании мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. *Кардиология*, 2014, 8: 19-25. / Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Kashtalap V.V., Kolomytseva I.S., Sizova I.N., Volykova M.A., Shibanova I.A. The role of subclinical inflammation in progression of multifocal atherosclerosis during one year after myocardial infarction. *Kardiologiya*, 2014, 8: 19-25.
6. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Осокина А.В., Байракова Ю.В., Кондрикова Н.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Мультифокальность и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2016, 3: 95-106. / Bezdenezhnikh A.V., Sumin A.N., Kazachek Y.V., Osokina A.V., Bayrakova Y.V., Kondrikova N.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Multifocality and progression of non-coronary atherosclerosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2016, 3: 95-106.
7. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017, 2: 48-57. / Gajfulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Analysis of the long-term results of surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis in different age groups. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2017, 2: 48-57.
8. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2017, 6(2): 6-18. / Gajfulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis. *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2017, 6(2): 6-18.
9. Барбараш Л.С. Двадцатипятилетний итог развития кардиологии Кузбасса. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2016, 2: 6-13. / Barbarash L.S. 25-year summary of the development of Kuzbass cardiology. *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2016, 2: 6-13.
10. Сумин А.Н. Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявлять и надо ли?

- Артериальная гипертензия, 2017, 23(1): 69–73. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-69-73. / Sumin AN. Subclinical multifocal atherosclerosis: should it be detected? *Arterial Hypertension*, 2017, 23(1): 69–73.
11. Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С. Амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с позиции кардиолога. *Российский кардиологический журнал*, 2016, 12(140): 58–63. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-58-63>. / Sumin A.N., Kosova M.A., Medvedeva Yu.D., Scheglova A.V., Makarov S.A., Artamonov G.V., Barbarash L.S. Outpatient follow-up of the lower extremities atherosclerosis patients from cardiologist point of view. *Russian Journal of Cardiology*, 2016, 12(140): 58–63.
 12. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 1091–1095.
 13. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whoolley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med*, 2013, 18: 176–184.
 14. Badheka AO, Rathod AD, Bharadwaj AS, Bhat S, Kizilbash MA, Veeranna V, Pidlaon V, Jacob S, Afonso L. Outcomes and risk prediction model for peripheral arterial disease in patients with stable coronary artery disease. *Angiology*, 2011, 62: 473–479.
 15. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, Milo O, Bentley J, Blatt A, Krakover R, Zimlichman R, Reisin L, Marmor A, Lewis B, Vered Z, Caspi A, Braunwald E. OPUS-TIMI 16 Investigators: Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J*, 2003, 145: 622–627.
 16. Hussein AA, Uno K, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1220–1225.
 17. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT. CRUSADE Investigators: Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1195–1202.
 18. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman U, Juliard JM, Agnelli G, Budaj A, Avezum A, Allegro J, FitzGerald G, Steg PG. GRACE Investigators: Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*, 2007, 100: 1–6.
 19. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, Patel MR, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED, Roe MT. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 541–549.
 20. Jonelid B, Johnston N, Berglund L, Andre'n B, Kragstern B, Christerson C. Ankle brachial index most important to identify polyvascular disease in patients with non-ST elevation or ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*, 2016, 30: 55–60.
 21. Sutton-Tyrrell K, Rihal C, Sellers MA, Burek K, Trudel J, Roubin G, Brooks MM, Grogan M, Sopko G, Keller N, Jandova R. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol*, 1998, 81: 375–381.
 22. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brenner SJ, Steinhilber SR, Lincoff AM, Tcheng JE, Harrington RA, Simoons M, Hu T, Sheikh MA, Kereiakes DJ, Topol EJ. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1567–1572.
 23. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79: 1113–1118.
 24. Manfrini O, Ricci B, Cenko E, Dorobantu M, Kalpak O, Kedev S, Kneevic B, Koller A, Milicic D, Vasiljevic Z, Badimon L, Bugiardini R. ISACS-TC Investigators: Association between comorbidities and absence of chest pain in acute coronary syndrome with in-hospital outcome. *Int J Cardiol*, 2016, 217(Suppl): S37–S43.
 25. Dencker D, Pedersen F, Engström T, Køber L, Højberg S, Nielsen MB, Schroeder TV, Lönn L. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: a Danish register study. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 604–608.
 26. Chu D, Bakaeen FG, Wang XL, Dao TK, LeMaire SA, Coselli JS, Huh J. The impact of peripheral vascular disease on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86: 1175–1180.
 27. Ferket BS, Spronk S, Kolkesen EB, Hunink MG. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med*, 2012, 125: 198–208e3.
 28. Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, Leclercq F, Cuisset T, Elhadad S, Henry P, Belle L, Cohen A, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G. AMERICA Investigators: Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: the randomized AMERICA Study. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 36–42.
 29. Manfrini O, Amaduzzi PL, Cenko E, Bugiardini R. Prognostic implications of peripheral artery disease in coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 2018, 39: 121–128.
 30. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности антитромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018, 14(2): 272–283. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283. / Komarov A.L., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P. New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2018, 14(2): 272–283.
 31. Комаров А.Л. Д-димер и функция тромбоцитов как предикторы тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (результаты 5-летнего наблюдения). *Кардиология*, 2000, 9: 16–22. / Komarov A.L. D-dimer and function of platelets as predictors of thrombotic events in patients with peripheral arterial disease of the lower extremities (results of 5 years' observation). *Kardiologia*, 2000, 9: 16–22.
 32. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329–39. doi: 10.1016/S01406736(96)09457-3.
 33. Hiatt WR, Fowkes F G, Heizer G et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.
 34. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*, 2017, 33(8): 1027–1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
 35. Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, Chen E, Kittelson JM, Anand SS, Berkowitz SD, Debuss ES, Fanelli F, Haskell L, Patel MR, Bauersachs R, Hiatt WR. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*, 2018, 199: 83–91. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.011.
 36. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69: 1465–508.
 37. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*, 2015, 61: 25–41S.
 38. Brass E.P., Hiatt W.R. Aspirin monotherapy should not be recommended for cardioprotection in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*, 2017, 136: 785–6.
 39. Hussain MA, Al-Omran M, Creager MA, Anand SS, Verma S, Bhatt DL. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease: Recent Advances. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(21): 2450–2467. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.483.
 40. Barbarash OL, Zykov MV, Pecherina TB, Kashtalap VV, Barbarash LS, Kutikhin AG. The Prognostic Value of Peripheral Artery Diseases in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Disease Markers*, 2013, 35(6): 877–882. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/487807>.
 41. Jones WS, Patel MR. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Generating and Translating Evidence Into Practice. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 352–362. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России



КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

Даты проведения: 8-10 ноября 2018

Место проведения: Конгресс-центр здания Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат 36/9, ст.м. «Краснопресненская», «Баррикадная»)

Основная тема: Лучевая диагностика и терапия в онкологии

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА:

- Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации в лучевой диагностике
- Школы и мастер-классы от представителей медицинской промышленности
- Конкурс молодых радиологов
- Сессии для рентгенлаборантов
- Студенческая Олимпиада по лучевой диагностике
- Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Российское общество
рентгенологов
и радиологов

ПРИ УЧАСТИИ:

- European Society of Radioology
- American College of Radiology
- Ассоциация медицинских физиков России
- Радиационно-онкологическое сообщество
- Общество ядерной медицины
- Национальное общество нейрорадиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Общество торакальных радиологов
- Общество специалистов по

- сердечно-сосудистой радиологии
- Российская ассоциация маммологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ОО «Человек и его здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

Медицинская визуализация:

- онкология
- заболевания ЖКТ и брюшной полости
- маммология, женское здоровье
- неврология и нейрохирургия
- фтизиатрия и пульмонология
- сердечно-сосудистые заболевания
- неотложная диагностика
- педиатрия
- системные заболевания

Ядерная медицина

- Медицинская физика
- Лучевая терапия
- Ультразвуковая диагностика
- Интервенционная радиология
- Радиобиология, радиохимия
- Информационные технологии, телемедицина
- Радиационная гигиена и лучевая безопасность

Президент Конгресса

проф. Николай Васильевич Нуднов

Президент РОРР

проф. Валентин Евгеньевич Синицын



www.congress-ph.ru
www.russian-radiology.ru

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ПРИ ИСХОДНО НОРМАЛЬНОМ АРТЕРИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ

Из 875 пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением в одной из поликлиник г. Челябинска, ишемическая болезнь сердца (ИБС) без артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе зарегистрирована у 216 (24,7%) человек. В сравнительном плане изучены факторы риска и клинико-инструментальные особенности заболевания у 50 больных с изолированной ИБС и у 50 больных с ИБС на фоне АГ. Установлено, что у больных со стабильной ИБС без АГ дебют заболевания чаще проявлялся в форме стенокардии, а у больных с ИБС и АГ – в форме инфаркта миокарда. Патологическая наследственность, ожирение, сахарный диабет чаще наблюдались у пациентов при сочетании ИБС и АГ. Стеноз более 50% хотя бы одной коронарной артерии чаще обнаружен у больных с ИБС и нормальным артериальным давлением (АД). Полноценное назначение бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов было возможно у пациентов с ИБС без АГ не более чем в 20% случаев из-за избыточного снижения АД. Назначение противоишемических препаратов триметазидина ОД 80 мг и ивабрадина повысило эффективность лечения в обеих группах больных, но наиболее существенно – у пациентов с ИБС без АГ, где данные лекарственные средства, вероятно, следует отнести к препаратам первого выбора.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, бета-блокаторы, антагонисты кальция, триметазидин ОД, ивабрадин.

I.I. SHAPOSHNIK, N.V. VVEDENSKAYA

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AT INITIALLY NORMAL ARTERIAL PRESSURE

Of 875 patients being under the clinical follow-up at one of the polyclinics in Chelyabinsk, 216 (24.7%) had coronary artery disease (CAD) without arterial hypertension (AH) in past medical history. The authors conducted the comparative study of risk factors and clinical and instrumental features of the disease in 50 patients with isolated coronary artery disease and in 50 patients with coronary artery disease against the background of AH. It was found that the disease onset was more often manifested in the form of angina pectoris in patients with stable coronary artery disease without AG, and in the form of myocardial infarction in patients with CAD and AH. Pathological heredity, obesity, diabetes mellitus were more common in patients with the combination of CAD and AH. Stenosis of over 50% of at least one coronary artery is more often identified in patients with CAD and normal arterial pressure (AP). The full range of beta-blockers and calcium channel blockers may be prescribed to patients with CAD without AH in no more than 20% of cases due to excess drop in AP. The prescription of anti-ischemic drugs trimetazidine OD and ivabradine increased the CAD without AH, where these drugs probably should be referred to the first choice drugs.

Keywords: Coronary artery disease, arterial hypertension, beta-blockers, calcium antagonists, trimetazidine OM, ivabradine.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные усилия, направленные на своевременную диагностику и адекватное лечение больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), данное заболевание по-прежнему остается ведущей причиной преждевременной смертности во все мире [1]. По-видимому, это во многом связано с недостаточной разработкой дифференцированного подхода к тактике ведения данного, достаточно сложного контингента больных.

Как известно, ИБС в большинстве случаев развивается на фоне предшествующей артериальной гипертензии (АГ) или одновременно с ней. Однако в ряде предшествующих и современных эпидемиологических исследований было установлено, что в 20–30% случаев ИБС возникает без АГ в анамнезе. Так, по данным Фрамингемского

исследования [2], регистров REACH [3] и CLARIFY [1, 4], нормальное артериальное давление (АД) у больных с ИБС было зарегистрировано, соответственно, в 20 и 30% случаев, а по результатам отечественного исследования «ПРЕМЬЕРА» [5] и данным Института терапии АМН СССР [6] – в 33%. Учитывая высокую распространенность как АГ, так и ИБС, число больных с ИБС без предшествующей АГ является достаточно внушительным. Однако детализированное изучение данного варианта ИБС и его сопоставление с ИБС на фоне АГ до сих пор осуществлено недостаточно.

В связи с вышеизложенными положениями целью настоящего исследования явилось изучение особенностей диагностики и возможностей применения оптимальной медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС без АГ в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе работы проанализировали данные о 875 пациентах, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу ИБС у врачей-терапевтов и кардиологов поликлиники городской клинической больницы №6 г. Челябинска. Оказалось, что по данным амбулаторных карт АГ отсутствовала в анамнезе и не зарегистрирована в дальнейшем у 216 (24,7%) больных. На втором этапе были изучены данные катамнеза и детально обследованы 100 больных со стабильной ИБС. Все обследованные пациенты были мужского пола в возрасте от 31 до 68 лет (в среднем $50,8 \pm 2,75$ лет). Учитывали уровень систолического АД ниже 140 мм рт. ст., диастолического – ниже 90 мм рт. ст. Каждому пациенту со стабильной ИБС и нормальным АД как в анамнезе, так и в момент обследования (1 группа) подбирался аналогичный метод для анализа больной с сопутствующей АГ (2 группа). Таким образом, в обеих группах было обследовано по 50 больных. В группу 1 включали только пациентов, у которых отсутствие АГ до развития ИБС было верифицировано как по данным анамнеза, так и по результатам предшествующих профилактических осмотров и данным амбулаторных карт, когда больные обращались к врачу по поводу других заболеваний.

Из 100 обследованных больных достоверный инфаркт миокарда перенесли 48 пациентов. В остальных случаях диагноз ИБС был верифицирован с помощью комплекса клиничко-инструментальных данных, включающих сбор анамнеза, регистрацию стандартной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ, проведение велоэргометрии и коронароангиографии (62 пациента). Лабораторное обследование больных, помимо общеклинических исследований, включало в себя определение липидного спек-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных и наличие ФР в обеих группах

Показатели	ИБС n = 50	ИБС + АГ n = 50	p
Возраст	51,0 ± 2,74	50,7 ± 2,78	>0,05
Дебют ИБС:			
• ИМ	20	28	<0,05
• стенокардия	30	22	<0,05
Дислипидемия	44	40	>0,05
Курение	33	37	>0,05
Избыточная масса тела и ожирение	27	39	<0,05
Патологическая наследственность	16	25	<0,05
Сахарный диабет	5	16	<0,01
Стенокардия:			
• 1–2 ф.к.	34	29	>0,05
• 3–4 ф.к.	16	21	>0,05
Стеноз более 50% 1 и более коронарных артерий	25	17	<0,05

Таблица 2. Частота приема препаратов пациентами обеих групп

Препараты	ИБС n = 50	ИБС + АГ n = 50	p
БАБ	18	41	<0,05
НДБКК	4	2	>0,05
БАБ + ДБКК	0	7	
Дезагреганты	50	48	>0,05
ИАПФ/БРА	8	49	<0,01
Нитраты	2	3	>0,05
Статины	48	45	>0,05
Триметазидин ОД	50	21	<0,01
Ивабрадин	31	14	<0,01

тра: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин в липопротеидах низкой плотности (ХС ЛПНП), определяемый по формуле Фридвальда. Выраженность низкоинтенсивного воспаления определяли с помощью исследования С-реактивного белка (СРБ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных и наличие у них основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний представлены в *таблице 1*.

Как видно из *таблицы 1*, возраст больных, наличие дислипидемии, фактор курения не различались достоверно в обеих группах. В то же время дебют ИБС в анамнезе достоверно чаще наблюдался у больных при сочетании ИБС и АГ (ИБС + АГ), а проявление ИБС в форме стенокардии чаще регистрировалось у пациентов с ИБС и нормальным АД. Избыточная масса тела и ожирение, патологическая наследственность, сахарный диабет достоверно чаще наблюдались в группе больных ИБС + АГ. Особый интерес представляет тип поражения коронарных артерий, выявленный при коронароангиографии у 30 больных с ИБС и у 32 пациентов с ИБС + АГ. Достоверно чаще стеноз более 50% хотя бы одной коронарной артерии определялся у больных ИБС без предшествующей АГ в анамнезе. При этом, хотя стенокардия более высоких функциональных классов чаще наблюдалась у пациентов с ИБС без АГ, это различие оказалось недостоверным.

Исходя из современных рекомендаций по диагностике и лечению пациентов со стабильной ИБС [7], всем пациентам обеих групп было назначено лечение бета-адреноблокаторами (БАБ) или – при противопоказаниях к ним – недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (НДБКК), а больным с ИБС + АГ в ряде случаев – сочетание БАБ с дигидропиридиновыми БКК (ДБКК). Частота назначений тех или иных препаратов больным обеих групп представлена в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, частота назначений дезагрегантов, статинов, нитратов существенно не различались в обеих группах. В то же время возможность назначения БАБ, сочетания БАБ с ДБKK, ИАПФ/БРА в группе больных ИБС без АГ была значительно меньшей по сравнению с группой больных ИБС + АГ. Данное обстоятельство было связано с тем, что у пациентов с изолированной ИБС назначение подобных групп препаратов сопровождалось снижением систолического АД (САД) менее 120 мм рт. ст. Между тем как в рекомендациях прежних лет [8, 9], так и в документах последнего пересмотра [10] считается недопустимым достижение таких значений САД в связи с увеличением случаев инфаркта миокарда, повторного инсульта, падений, ухудшения функции почек и других нежелательных явлений в виде головокружений, слабости, быстрой утомляемости, сонливости. Более того, для пациентов старше 75 лет не рекомендуются значения САД менее 130 мм рт. ст. [10, 11]. У наблюдаемых нами пациентов симптомное развитие подобных нежелательных эффектов при снижении АД менее 120 мм рт. ст. зарегистрировано в первой и во второй группах соответственно в 9 и 7 случаях, бессимптомное – в 4 и 5 случаях.

В связи с тем, что терапия первого уровня гемодинамическими препаратами не способствовала достижению целевых задач по снижению функционального класса стенокардии (цель согласно рекомендациям – снижение функционального класса стенокардии до 1 и достижение ЧСС до 50–60 уд/мин) [7], большинству пациентов с ИБС без АГ и в среднем 1/3 больных с ИБС + АГ был назначен препарат цитопротекторного метаболического и антиишемического действия триметазидин ОД, а также пульсурежающий противоишемический препарат ивабрадин (*табл. 2*). Триметазидин (Предуктал ОД 80 мг, фирма «Сервье») был назначен в стандартной дозе всем пациентам 1 р/сут. Предуктал ОД 80 мг – новая лекарственная форма: капсулы с пролонгированным высвобождением, упаковка №30 и №60. Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула

Таблица 3. Эффективность коррекции лечения после назначения триметазидина ОД и ивабрадина через 6 месяцев

Показатели	ИБС n = 50		ИБС + АГ n = 50	
	До коррекции	Через 6 мес.	До коррекции	Через 6 мес.
Число приступов стенокардии в неделю	5,2 ± 0,6	2,4 ± 0,2*	4,9 ± 0,9	3,5 ± 0,7*
Средний ф.к. стенокардии	2,3 ± 0,4	1,6 ± 0,3*	2,1 ± 0,5	1,8 ± 0,6
Время до появления депрессии ST при ВЭМ (с)	6,1 ± 0,2	10,4 ± 0,4*	6,5 ± 0,4	9,6 ± 0,5*

в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Ивабрадин (Кораксан, фирма «Сервье») начинали титровать с дозы 2,5 мг 2 р/сут, а затем при необходимости увеличивали дозу по 5 мг 2 раза или 7,5 мг 2 раза до достижения целевого уровня ЧСС.

После проведенной коррекции в обеих группах изложенного выше лечения мы оценили эффективность данной процедуры через 6 месяцев постоянного приема. Полученные результаты приведены в *таблице 3*.

ИБС в большинстве случаев развивается на фоне предшествующей артериальной гипертензии или одновременно с ней. Однако в ряде предшествующих и современных эпидемиологических исследований было установлено, что в 20–30% случаев ИБС возникает без АГ в анамнезе

Как видно из *таблицы 3*, в обеих группах произошло улучшение состояния пациентов как по числу приступов стенокардии в неделю, так и по снижению функционального класса стенокардии и по времени до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Однако статистической достоверности они достигли только в группе пациентов с ИБС без АГ как в анамнезе, так и при дальнейшем наблюдении.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хорошо известно, что АГ и ИБС являются частыми и взаимоотягочающими состояниями, которые находятся на различных ступенях сердечно-сосудистого континуума. Однако в возникновении и развитии ИБС, помимо АГ, участвуют и ряд других факторов риска: дислипидемия, курение, патологическая наследственность и др. Выделение варианта течения ИБС без предшествующей АГ имеет особое значение, т. к. позволяет, с одной стороны, более полноценно учесть значение других факторов риска в происхождении данного заболевания, а с другой – более достоверно оценить роль АГ в развитии ИБС. Как показали результаты проведенного нами исследования, изолированная ИБС без АГ накладывает свой отпечаток на особенности клинической картины заболевания. Так, у больных с ИБС без АГ первые признаки болезни чаще проявлялись в форме стенокардии, а у больных с ИБС + АГ – в виде инфаркта миокарда. При этом и стенозирование хотя бы одной коронарной артерии более 50% по данным коронароангиографии чаще наблюдалось у больных с изолированной ИБС. В то же время такие факторы риска, как патологическая наследственность, сахарный диабет, ожирение, чаще имели значение у больных с ИБС + АГ.

Не менее важное значение имеют и особенности лечения у больных с ИБС без АГ. Использование у них

рекомендуемых препаратов первого выбора, т. е. БАБ и БКК, а также т. н. дополнительных препаратов классов ИАПФ/БРА и нитратов значительно ограничено ввиду развития гипотонии или снижения САД менее 120–130 мм рт. ст., что не приветствуется с современных позиций в рамках оптимальной медикаментозной терапии. С другой стороны, это положение было выработано для больных с АГ. Действует ли оно у больных с ИБС без исходной АГ, до настоящего времени является неизвестным. В проведенном нами исследовании полноценное применение препаратов т. н. гемодинамического действия, т. е. достижение оптимального антиишемического эффекта, было возможным в 2/3 случаев у пациентов при сочетании ИБС с АГ. В то же время у пациентов с изолированной ИБС подобная возможность была резко ограничена. В этих условиях лишь использование лекарственных средств, которые не влияют на АД (триметазидин ОД 80 мг, ивабрадин), принесло желаемый результат. Интересно отметить, что именно эти препараты у больных с ИБС без АГ были не только в большинстве случаев возможными для применения, но и оказались более эффективными, чем добавление их у больных с ИБС + АГ. Таким образом, при течении стабильной ИБС без АГ они играют роль препаратов первого ряда или дополнительным закономерно при сочетании ИБС и АГ. Справедливости ради следует отметить, что и в данной клинической ситуации они являются чрезвычайно важными, т. к. позволяют достигнуть целей оптимальной медикаментозной терапии, т. е. снижения функционального класса стенокардии и ликвидации/уменьшения ишемии в значительном количестве случаев. Между тем, по некоторым данным, применение только препаратов гемодинамического действия для этих целей позволяет добиться желаемого эффекта не более чем в 40% случаев [12, 13].

Избыточная масса тела и ожирение, патологическая наследственность, сахарный диабет достоверно чаще наблюдались в группе больных ИБС + АГ

В своей работе мы проанализировали только результаты обследования и лечения больных со стабильной ИБС без наличия АГ как в прошлом, так и в настоящем времени. Значительный научный и практический интерес представляет собой, по нашему мнению, аналогичное исследование у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома. Кроме того, мы обследовали только пациентов мужского пола, преимущественно трудоспособного возраста. Вероятно, подобные исследования могут выявить важные особенности клинического течения, медикаментозных вмешательств, прогноза заболевания у данного контингента больных. Недостаточно разработанным также остается вопрос, насколько стабилизация АД и удержание его в целевом

Пресс-релиз

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервье» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.

Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервье» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.

**Один
День
Пациента с ИБС**

Приложение
«Контроль стенокардии»

Get it on the
App Store

GET IT ON
Google play



Apple, the Apple logo and iPhone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru

24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат.
Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **ОСОБЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прервать, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т. е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма: тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Исходя из отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Предуктал[®] ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал[®] ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.*** БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВОСКАРМЛИВАНИЯ.* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тахикардия, астенция, головная боль, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астенция. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неуточенной частоты:** запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног». Другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.
АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01. www.servier.ru
Материал предназначен для специалистов.

SERVIER

РЕКЛАМА

диапазоне у больных с ИБС + АГ влияет на течение и прогноз заболевания у больных с различными клиническими формами ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных, находившихся под диспансерным наблюдением в одной из крупных поликлиник г. Челябинска, стабильная ИБС без исходной АГ в анамнезе зарегистрирована в 24,7% случаев, т. е. у каждого четвертого пациента.

АГ и ИБС являются частыми и взаимоотягощающими состояниями, которые находятся на различных ступенях сердечно-сосудистого континуума. Однако в возникновении и развитии ИБС, помимо АГ, участвуют и ряд других факторов риска: дислипидемия, курение, патологическая наследственность и др.

2. У больных со стабильной ИБС без АГ дебют заболевания чаще проявлялся в форме стенокардии, а у больных с ИБС и АГ – в форме инфаркта миокарда.

3. Патологическая наследственность, ожирение, сахарный диабет чаще наблюдались у пациентов при сочетании ИБС с АГ, чем у больных с изолированной ИБС.
4. Стеноз более 50% хотя бы одной коронарной артерии чаще обнаружен у больных ИБС с нормальным АД в анамнезе по сравнению с пациентами ИБС и АГ.
5. Назначение препаратов первого ряда для лечения ИБС, т. е. БАБ и БКК, позволило добиться желаемого клинического эффекта в 2/3 случаев в группе больных со стабильной ИБС и АГ. В то же время при изолированной ИБС подобный эффект был возможен не более чем в 1/5 случаев. У остальных больных назначение данных лекарственных средств было лимитировано избыточным снижением АД.
6. Назначение антиишемических препаратов триметазидина ОД 80 мг и ивабрадина привело к значительному улучшению эффективности проводимого лечения в обеих группах пациентов, но особенно существенно у больных с ИБС без АГ, где данные лекарственные средства, вероятно, следует отнести к препаратам первого выбора.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*, 2013, 8: 28-33. /Shalnova SA, Oganov RG, Stag FG, Ford I. on behalf of members of CLARIFY register. Coronary artery disease. Modern reality according to the world CLARIFY register data. *Kardiologiya*, 2013, 8: 28-33.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 2001, 358: 1682-86.
3. Steg PG, Bhatt DL Undertreatment of Atherothrombotic Patients Worldwide: Baseline Data from the REACH Registry. *Journal of American College of Cardiology*, 2005, 45(3suppl 1): 390A-391A.
4. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M et al. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients with Stable Coronary Artery Disease: Data From the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(10): 1651-59.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. от имени участников исследования ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2006, 5(2): 73-80. /Shalnova SA, Deev AD, Karpov YuA on behalf of the subjects of the PREMIER study. Arterial hypertension and coronary artery disease in the real cardiology practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2006, 5 (2): 73-80.
6. Гипертоническая болезнь и атеросклероз коронарных артерий. Методические указания по диагностике, лечению и профилактике. Труды Института терапии АМН СССР. Под ред. академика А.Л. Мясникова. М., 1964: 256 с. /Hypertensive disease and coronary artery atherosclerosis. Methodical instructions for diagnosis, treatment and prevention. Papers of the Institute of AMS of the USSR. Under the editorship of Academician Myasnikov AL. M., 1964: 256 p.
7. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2013, 34: 2949-3003.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (клинические рекомендации). *Кардиологический вестник*, 2015, 1: 3-30. /Diagnosis and treatment of arterial hypertension (clinical guidelines). *Kardiologicheskii Vestnik*, 2015, 1: 3-30.
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypotension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013, 31(7): 1281-1357.
10. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*, 2018, 23 (6): 7-122. /Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2018, 23 (6): 7-122.
11. Арутюнов Г.П., Недогода С.В., Гиляревский С.Р. и др. Сложные вопросы лечения артериальной гипертонии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2015, 1: 63-67. /Arutyunov GP, Nedogoda SV, Gilyarevsky SR. Challenging issues of treatment of arterial hypertension. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2015, 1: 63-67.
12. Шапошник И.И. Рекомендаций много – больной один. *РМЖ*, 2014, 12: 923-927. /Shaposhnik II. Many recommendations and one patient. *RMJ*, 2014, 12: 923-927.
13. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Воронина В.П. и др. Безболевая ишемия миокарда при различных уровнях артериального давления у больных со стенокардией напряжения (J-образная зависимость). *Кардиология*, 2005, 5: 34-37. /Bochkareva EV, Kokurina EV, Voronina VP, et al. Painless myocardial ischemia at various levels of arterial pressure in patients with angina pectoris (J-shaped dependence). *Kardiologiya*, 2005, 5: 34-37.

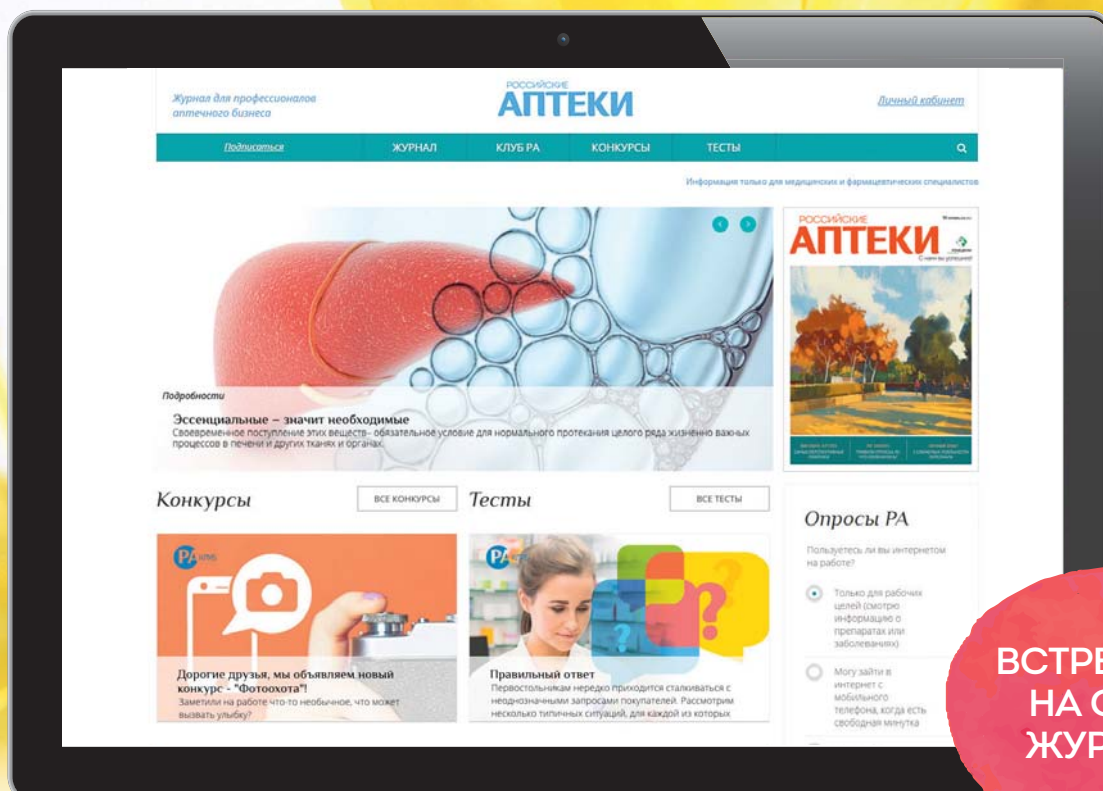
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Введенская Наталья Владимировна – врач-кардиолог ГКБ №6, г. Челябинск

«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов
аптечного бизнеса



ВСТРЕТИМСЯ
НА САЙТЕ
ЖУРНАЛА

rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - За стеклом • Подробности
- Вступайте в Клуб РА: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА:

КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ?

Рациональное сочетание медикаментозного и инвазивного ведения больного стабильной ИБС позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни. Новые технологии могут значительно улучшить результаты лечения этих пациентов только при условии соблюдения предписанных врачом схем. Между тем приверженность сердечно-сосудистой терапии низкая, а задача ее повышения, в частности регулярное применение антиагрегантных препаратов и статинов, весьма актуальна. Одним из эффективных методов улучшения приверженности является назначение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов.

Ключевые слова: стабильная ИБС, медикаментозное лечение, инвазивное лечение, приверженность терапии.

KARPOV Yu.A., National medical research center of cardiology, Ministry of health of Russia
CORONARY HEART DISEASE: HOW TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT?

A rational combination of drug and invasive management of a patient with stable coronary artery disease can significantly reduce the risk of cardiovascular complications and improve the quality of life. New technologies can significantly improve the results of treatment of these patients only if the prescribed regimens are followed. Meanwhile, adherence to cardiovascular therapy is low, and the task of its increase, in particular the regular use of antiplatelet drugs and statins, is very relevant. One of the effective methods of improving adherence is the appointment of fixed combinations of drugs.

Keywords: stable coronary artery disease, drug treatment, invasive treatment, adherence to therapy.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это заболевание, в основе которого чаще всего лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий различной степени выраженности, от которого в нашей стране умирает практически 1 из 4 человек ежегодно, а количество находящихся под амбулаторным наблюдением пациентов с этим диагнозом превышает 8 млн, с тенденцией к непрерывному росту [1]. Повышение эффективности лечения этого очень распространенного заболевания позволит значительно увеличить продолжительность предстоящей жизни в нашей стране.

Базовое лечение пациентов со стабильной ИБС включает назначение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел), статинов с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а при их непереносимости – блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) [1, 2]. Наиболее выражены протективные эффекты блокады РАС у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ), однако и у больных ИБС без указанных состояний можно рассчитывать на снижение сердечно-сосудистого риска. До последнего времени также рекомендовались бета-блокаторы (ББ) всем пациентам после перенесенного ИМ.

Недавно появились новые данные, которые будут во многом определять стратегию ведения пациентов со стабильной ИБС на ближайшую перспективу, некоторые из них уже были включены в Российские рекомендации по лечению стабильной ИБС [1]. К ним относятся результаты исследований новых препаратов липидснижающего дей-

ствия с более интенсивным контролем ХС ЛПНП, первого рандомизированного исследования по оценке эффективности инвазивного лечения пациентов со стабильной стенокардией; по изучению возможностей и безопасности комбинированной терапии антиагрегантом и антикоагулянтом или двойной антиагрегантной терапии при стабильной ИБС, а также по перспективам применения фиксированных комбинаций препаратов, например АСК и статинов.

НОВАЯ ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИБС

Контроль липидных показателей является одним из основополагающих принципов лечения ИБС [1, 2]. Всем больным с верифицированным диагнозом ИБС рекомендовано назначение статинов в дозах, которые позволяют достичь целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) < 1,8 ммоль/л или на > 50% от исходного уровня [3]. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг [3, 4]. Вместе с тем в исследовании IMPROVE-IT было показано, что у больных острым коронарным синдромом (ОКС) длительное применение комбинированной терапии «симвастатин + эзетимиб (препарат, блокирующий всасывание холестерина в кишечнике)», которая больше снижает ХС ЛПНП, чем монотерапия, достоверно улучшает сердечно-сосудистый прогноз [5]. Это позволяет рекомендовать такую комбинированную терапию у пациентов с недостаточным снижением ХС ЛПНП на монотерапии статинами.

Недавно зарегистрированный новый класс липидснижающих препаратов – моноклональные антитела ингибитора PCSK9 или пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (ПСКТ9) – при подкожном введении

1 раз в 2–4 недели снижает ХС ЛПНП на 40–60%, в том числе на фоне статинов, с хорошей переносимостью [6]. Эти препараты могут существенно повысить эффективность лечения пациентов с семейной формой гиперхолестеринемии, а также при непереносимости статинов. Как показали результаты завершившихся недавно крупных рандомизированных клинических исследований FOURIER [7] и ODYSSEY outcomes [8], препараты эволокумаб и алирокумаб обладают способностью при длительном применении снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечно-сосудистую смертность. Потенциальными кандидатами для лечения этим классом препаратов считается довольно широкий круг лиц с высоким уровнем ХС ЛПНП, за исключением пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, для которой характерен истинный дефицит клеточных рецепторов ЛНП. Эти препараты в случае более интенсивного контроля ХС ЛПНП могут оказаться эффективными в лечении больных ИБС вместе со статинами для преодоления «остаточного» риска.

Надежным индикатором эффективности лечения гиперхолестеринемии является достижение и поддержание целевого уровня ХС ЛПНП, который определяется степенью сердечно-сосудистого риска. Как было отмечено, в рекомендациях EAS/ESC по лечению дислипидемий предлагается у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе у пациентов с ИБС, поддерживать уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л; при высоком и умеренном сердечно-сосудистом риске < 2,5 ммоль/л и < 3,0 ммоль/л соответственно [3]. В новых Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [4] с учетом данных недавно завершившегося клинического исследования FOURIER [7] для пациентов с очень высоким риском, включая пациентов с ИБС, рекомендуется еще более низкий целевой уровень ХС ЛПНП < 1,5 ммоль/л (табл.).

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И СТАТИНА – УЛУЧШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ

В рекомендациях указывается, несмотря на большое количество доказательств эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике, что приверженность остается постоянным барьером с показателями < 50% в ряде исследований [3]. Особенно снижается приверженность при длительности лечения. Установлено, что несоблюдение режима лечения увеличивает расходы на здравоохранение, заболеваемость, частоту повторных госпитализаций и смертность. В одном из наших исследований было показано, что приверженность терапии статинами в течение первого года наблюдения после ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией статистически достоверно связана с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий и со статистически значимо меньшим количеством фатальных исходов при продолжении приема через 5 лет после вмешательства [9]. Включенные в проспективное исследование пациенты со стабильной стенокардией, которые подвергаются инвазивному лече-

нию, в должной мере не следуют рекомендациям по приему гиполипидемической терапии.

Низкая приверженность лечению не ограничивается только статинами, но типична и для всех препаратов, используемых для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, как показано в систематических обзорах и метаанализах [10]. Причины отсутствия приверженности являются комплексными и включают заблуждения о переносимости как со стороны пациентов, так и профессионалов. Меры по улучшению приверженности были рассмотрены в обзоре Cochrane-2010 [11], который рассматривал вмешательства с целью улучшения приверженности ко всем формам гиполипидемической терапии, в том числе напоминания, упрощение схем лечения и предоставление информации и образования. При обсуждении с пациентом предлагаемой терапии следует акцентировать их внимание на необходимости регулярного приема назначенной терапии, включая статины, контроля дозировки препаратов и уровня ХС ЛПНП, в том числе для определения приверженности терапии, не реже 1 раза в год [9]. Один из эффективных методов повышения приверженности терапии – это упрощение схемы приема препаратов с уменьшением их количества. В соответствии с рекомендациями антиагреганты и статины должны принимать все больные ИБС, кроме лиц с противопоказаниями или плохой переносимостью, поэтому недавно была создана фиксированная комбинация (ФК) двух препаратов, которые широко используются в практике, – АСК и розувастатина (Розулип АСА).

Следует напомнить, что ранее клиническая эффективность АСК в отношении снижения риска развития ИМ, инсульта и сосудистой смерти у пациентов с различными формами ИБС была подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и последующих метаанализов [12]. Однако совсем недавно исследование данных крупного шведского регистра, в котором были проанализированы 601 527 больных, принимавших АСК в низких кардиопротективных дозах с 2005 по 2009 г., показало, что при отмене препарата значительно возрастает сердечно-сосудистый риск [13]. Средняя медиана длительности приема препарата в дозе 75–160 мг составила 3,0 года, средняя приверженность к лечению во время тера-

Таблица. Российские рекомендации: более низкий целевой уровень ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска

Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛПНП в зависимости от категории риска	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП < 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л	Ila	C

Доступно по ссылке <http://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-naruseniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza> (Дата доступа 02.08.2017).

пии АСК составила более 80%. У пациентов, прекративших лечение АСК, на 37% увеличивался сердечно-сосудистый риск (95% ДИ 1,34–1,41), или возникало одно сердечно-сосудистое событие за 1 год у 76 пациентов, отменивших терапию, что эквивалентно 13,5 событиям на 1 000 пациенто-лет [13]. У пациентов старше 70 лет и с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями риск развития сердечно-сосудистого события из-за прекращения приема препарата оказался значительно выше. Среди них прекращение приема препарата было связано с ростом на 46% риска сердечно-сосудистых событий, что соответствует абсолютному увеличению риска 28,0 на 1000 человеко-лет (или дополнительное сердечно-сосудистое событие в год на 1 для каждых 36 пациентов, которые прекратили прием АСК). Таким образом, в условиях реальной клинической практики сегодня показано, что прекращение приема АСК ассоциируется со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Обязательное назначение АСК (I класс) при отсутствии противопоказаний показано пациентам с острыми и хроническими ИБС, а также с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения периферических артерий и после ишемических церебральных катастроф [1, 2, 14, 15].

Вторым препаратом в этой комбинации является розувастатин, один из наиболее эффективных препаратов группы статинов [16]. Это полностью синтетический селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы IV поколения, с самой высокой липидснижающей эффективностью, которая подтверждена в ходе целого ряда исследований, в том числе сравнительных, с другими представителями класса статинов. Особенно важно то, что розувастатин в низких дозах (10–20 мг/сут) превосходит по эффективности статины предшествующих поколений, используемые в средних и даже высоких дозах [3]. Отсутствие различий между розувастатином и плацебо по частоте нежелательных эффектов было установлено во всех плацебо-контролируемых исследованиях крупномасштабной программы изучения препарата, что является еще одним доводом в пользу широкого применения розувастатина.

Были зарегистрированы следующие показания для назначения этого комбинированного препарата: 1) вторичная профилактика ИМ и инсульта у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 2) профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa)

или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 3) для применения у пациентов, которые ранее получали АСК и розувастатин в таких же дозах.

Препарат выпускается в трех дозовых режимах: в виде капсул с модифицированным высвобождением с кишечнорастворимой таблеткой, покрытой оболочкой, содержащей всегда 100 мг АСК с разными дозами розувастатина – 5, 10, 20 мг. Следует отметить, что препарат не предназначен для начального курса терапии, назначается после того, как дозировки отдельных компонентов (АСК, розувастатин), входящих в состав препарата, были тщательно подобраны индивидуально. После подбора дозировок каждого из двух отдельных компонентов отдельных препаратов АСК и розувастатина, входящих в состав комбинированного препарата, переходят на лечение комбинированным препаратом в соответствующей подобранной дозировке. Рекомендуемая доза – 1 капсула в сутки, которую следует применять каждый день в одно и то же вечернее время. При необходимости в процессе лечения доза препарата может корректироваться, учитывая изменения концентрации липидов. После 4 недель терапии и/или при повышении дозы суммарно получаемого розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена.

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ (ДАТ)

Комбинированная или двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая аспирин и второй антиагрегант с другим механизмом действия (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел), является стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) как с инвазивной стратегией ведения (ЧКВ или аортокоронарное шунтирование), так и только медикаментозной [14, 17]. При только медикаментозном лечении ОКС могут быть назначены дополнительно к АСК клопидогрел или тикагрелор, а при инвазивном – еще и прасугрел. Длительность ДАТ у пациентов с низким риском кровотечений составляет 12 месяцев после острого события (класс 1), а при их высоком риске может быть сокращена до 6 месяцев (класс II A).

В последнее время активно изучалась эффективность и безопасность ДАТ у пациентов через 12 месяцев и более после перенесенного ОКС. После завершения нескольких исследований, особенно исследования PEGASUS-TIMI 54 [18], а также метаанализа этих данных [18, 19] стало очевидным, что у пациентов после перенесенного ИМ через 12 месяцев можно рассмотреть возможность более длительного применения ДАТ в случаях высокого риска ишемических осложнений и низкого риска кровотечений, что было отмечено в новых европейских рекомендациях по лечению больных с ИМ без подъема ST и европейских рекомендациях по ДАТ [14, 17]. В этих случаях речь идет о рекомендациях класса II B. Для правильной оценки клинической ситуации и более длительного применения ДАТ используются

специальные шкалы DAPT и PRECISE-DAPT (рис. 1), детально описанные в европейских рекомендациях по ДАТ [17].

При проведении плановых ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией рекомендуется ДАТ в составе АСК 75–100 мг и клопидогрела 75 мг (рис. 2). Длительность лечения в этих случаях независимо от типа имплантируемого стента (кроме биорассорбимых сосудистых стентов) должна быть не менее 6 месяцев после вмешательства (класс I A); а далее ДАТ может быть продолжена до 12 месяцев с классом II Б (рис. 3) [17]. Целесообразность более длительного применения ДАТ в этой клинической ситуации остается под вопросом. Что касается больных с хронической ИБС, которым не проводилось инвазивное лечение, согласно американским рекомендациям по ведению этих больных, ДАТ может быть рассмотрена в тех случаях, когда имеется высокая вероятность развития ишемических осложнений [20]. В европейских рекомендациях по ДАТ отмечается, что для назначения ДАТ у пациентов со стабильной ИБС нет показаний, кроме ситуаций, когда имеются сопутствующие или предшествующие показания для их применения [17]. Эта же позиция распространяется и на пациентов со стабильной ИБС, у которых проводилось шунтирование коронарных артерий [17].

КОМБИНАЦИЯ АНТИАГРЕГАНТА И НОВОГО ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

Недавно были представлены и опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности нового орального антикоагулянта ривароксана в разных дозах (5,0 мг 2 раза в день; 2,5 мг 2 раза в день) в сочетании с АСК 100 мг или монотерапии АСК 100 мг для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС и/или атеросклеротическим поражением периферических артерий [21]. Больные с фибрилляцией предсердий, которым требовалась антикоагулянтная терапия, исключались из участия в данном исследовании. Было включено 27 395 пациентов (средний возраст 68,2 года), среди которых стабильное течение ИБС было в 90,6% случаев, а атеросклеротическое поражение периферических артерий – в 27,3%. Пациенты были рандомизированы в три группы лечения: средняя длительность исследования составила 23 месяца (максимальная длительность – 47 месяцев). Исследование было прекращено досрочно, приблизительно за 1 год до запланированного срока, в связи с выявлением значимого различия по частоте событий первичной конечной точки эффективности в пользу комбинации ривароксана 2,5 мг 2 раза в день с АСК.

События первичной конечной точки эффективности, включавшие сердечно-сосудистую смерть, инсульт или инфаркт миокарда, имели место у 379 пациентов (4,1%), распределенных в группу ривароксана в комбинации с АСК, у 448 пациентов (4,9%), распределенных в группу монотерапии ривароксаном, и у 496 пациентов (5,4%), распределенных в группу монотерапии АСК. При сравнении ривароксана (по 2,5 мг 2 р/сут) в комбинации с АСК

Рисунок 1. Компоненты шкалы DAPT



и монотерапии АСК отношение рисков (ОР) первичной конечной точки составило 0,76 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,66–0,86; $p < 0,001$). При сравнении монотерапии ривароксаном (по 5 мг 2 раза в сутки) и монотерапии АСК ОР составило 0,90 (95% ДИ: 0,79–1,03; $p = 0,12$).

Большие кровотечения отмечались чаще у пациентов в группе антикоагулянта в комбинации с антиагрегантом по сравнению с группой монотерапии АСК (у 288 пациентов (3,1%) и у 170 пациентов (1,9%) соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ: 1,40–2,05; $P < 0,001$). Разница по большим кровотечениям была в основном обусловлена кровоизлияниями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, в то время как между группами не наблюдалось значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или симптомных кровотечений в критические органы.

Таким образом, комбинированная терапия ривароксаном 2,5 мг 2 р/сут и АСК 100 мг 1 р/сут может быть рассмотрена с целью повышения эффективности для всех пациентов со стабильной ИБС, особенно с подтвержденным мультифокальным атеросклеротическим поражением; с симптомным поражением периферических артерий, включая стеноз сонных артерий; с другими повышающими риск сердечно-сосудистых событий факторами.

ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

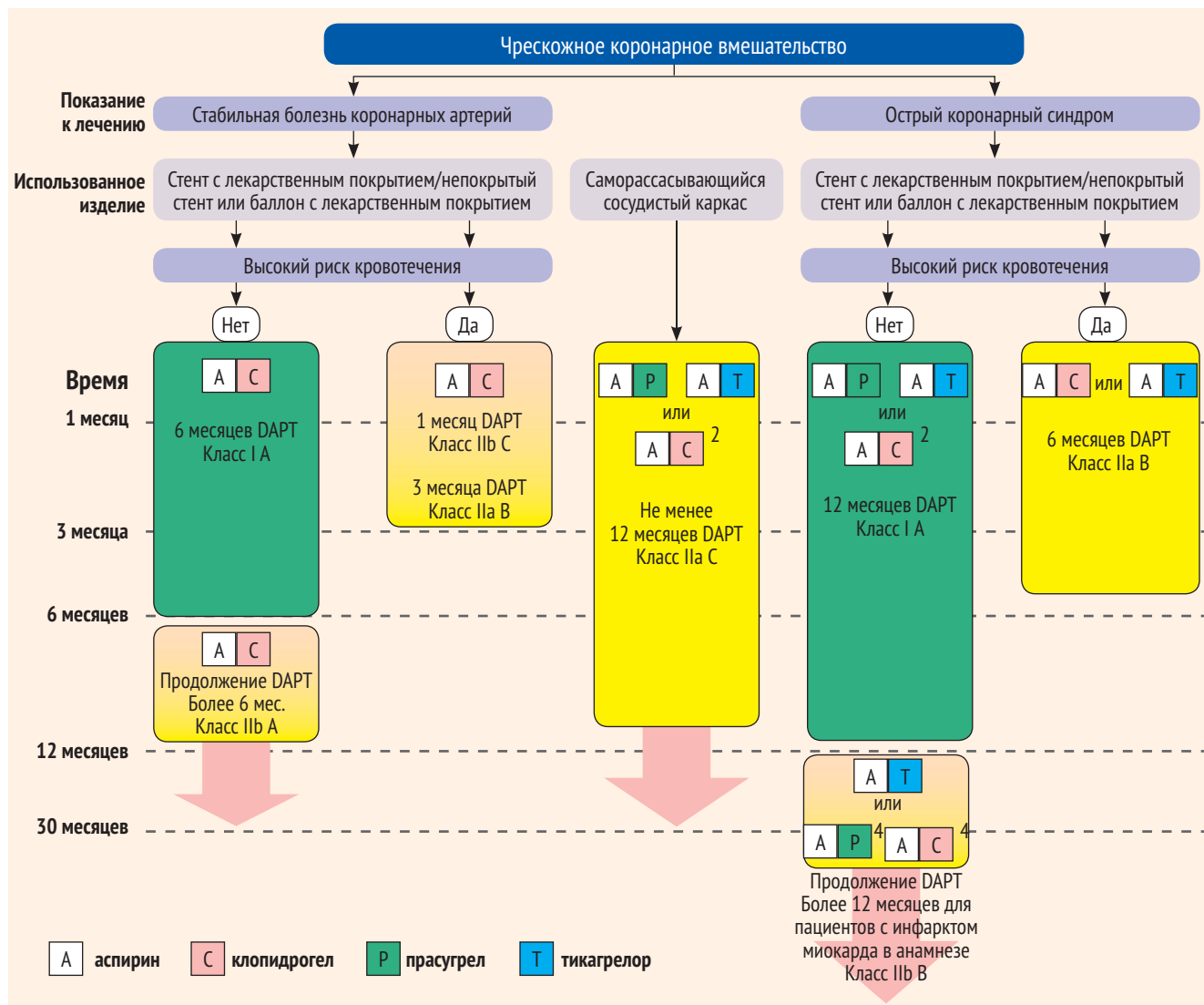
При обсуждении вопроса о реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии следует учитывать: эффективность антиангинальной терапии; результаты нагрузочных проб для определения отдаленного прогноза; риск вмешательства. Вопрос о проведении инвазивного лечения должен подробно обсуждаться с больным, а решение приниматься коллегиально с участием лечащего врача, хирурга и инвазивного кардиолога [1, 2, 20].

Ранее проведенные исследования, в частности исследование COURAGE, не выявили преимуществ в улучшении отдаленного прогноза при сравнении двух стратегий ведения больных стабильной ИБС – только оптимальная медикаментозная терапия или ЧКВ с имплантацией в основном металлических непокрытых стентов плюс оптимальная медикаментозная терапия [22]. При более длительном (почти 12 лет) наблюдении за частью пациентов этого исследова-

ния оказалось, что при таком сроке число умерших от всех причин в обеих группах статистически не различалось [23]. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что ЧКВ показано, как правило, только в случае неэффективного антиангинального лечения с целью улучшения качества жизни пациентов со стабильной ИБС, так как этот метод инвазивного лечения не оказывает влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода [24].

Следует отметить, что во всех ранее упоминавшихся исследованиях по изучению влияния ЧКВ на прогноз, независимо от последующего течения заболевания, локализации стенозов, степени поражения коронарного русла, ЧКВ имело преимущество перед ОМТ в отношении устранения синдрома стенокардии и увеличения толерантности к физической нагрузке в сравнении с собственно ОМТ. Эффективность ЧКВ и ОМТ в лечении стенокардии в этих клинических исследованиях оценивалась по-разному: по изменению ФК стенокардии, суммарного балла по опросникам качества жизни, количеству приступов стенокардии

Рисунок 3. Алгоритм двухкомпонентной антиагрегантной терапии (DAPT) у пациентов, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство



в неделю, динамике общей продолжительности нагрузочного теста (мин, с), а также достигнутой мощности нагрузки, максимально достигнутой ЧСС. Однако все ранее проведенные исследования по оценке эффективности ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС были открытыми. Исследование ORBITA, опубликованное недавно, – первое исследование по изучению влияния ЧКВ в сравнении с плацебо в плане влияния на толерантность к физической нагрузке и клиническую симптоматику у пациентов со стабильной стенокардией в условиях рандомизации с применением слепого плацебо-контролируемого метода [25]. Исследование проходило в 5 исследовательских центрах Великобритании с включением пациентов только с односторонними стенозами ($\geq 70\%$). После включения пациенты проходили курс медикаментозной оптимизации в течение 6 недель. Затем пациенты проходили прерандомизационное обследование с проведением тестов с физической нагрузкой, включая стресс-эхокардиографию с добутаминовой нагрузкой, и заполнением опросников по клинической симптоматике и самочувствию. Включенных рандомизировали в соотношении 1:1 в группу с ЧКВ или плацебо (имитация ЧКВ) с применением автоматизированной онлайн-системы рандомизации. Все пациенты получали антиангинальную терапию, не менее 2 препаратов на одного больного, наряду с другой рекомендованной терапией. После 6-недельного последующего наблюдения в рамках заключительной оценки повторно проводили обследования, аналогичные обследованиям до рандомизации. Первичной конечной точкой было различие со стороны увеличения продолжительности физической нагрузки в разных группах.

Из включенных 230 пациентов с симптомами ишемии миокарда после фазы медикаментозной оптимизации было рандомизировано 200 пациентов, из них 105 пациентов включено в группу с ЧКВ, 95 пациентов – в группу плацебо. Группы оказались сопоставимы по всем показателям, средняя площадь стеноза была 84%, фракционный резерв кровотока – 0,69 и мгновенный показатель свободной волны – 0,76. Между группами не наблюдалось значимых различий в частоте достижения первичной конечной точки в виде увеличения продолжительности физической нагрузки (ЧКВ минус плацебо 16,6 с, 95 % ДИ от -8,9 до 42,0, $p = 0,200$). Не было выявлено достоверных различий между другими показателями нагрузочного тестирования и качества жизни (переносимость нагрузок, количество приступов стенокардии и др.). Таким образом, впервые в рамках рандомизированного исследования было показано, что ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией и тяжелым коронарным стенозом по сравнению с медикаментозным лечением ЧКВ не приводило к увеличению продолжительности физической нагрузки на величину, превышающую действие процедуры плацебо.

После публикации результатов первого рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности ЧКВ со стентированием у пациентов со стабильной стенокардией с односторонним поражением вновь обсуждается место инвазивного вмешательства в лечении этой категории пациентов [26]. Это представляется чрезвычайно важным с точки зрения полного пони-

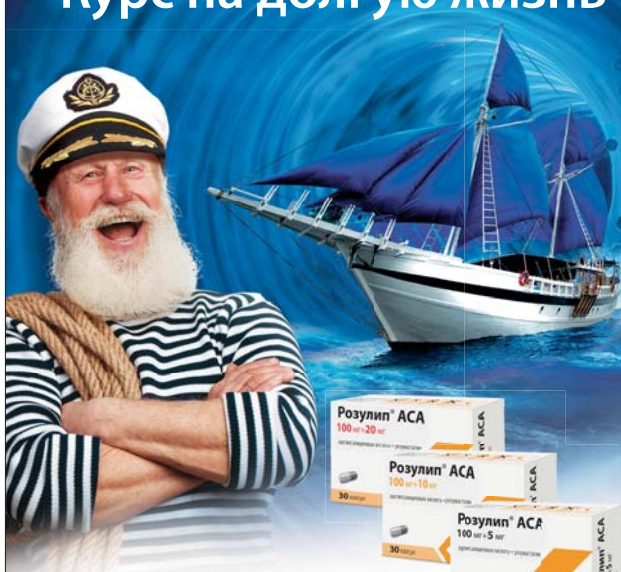


Розулип® **АСА**

ацетилсалициловая кислота+розувастатин

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Курс на долгую жизнь




 **Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле¹**

 **Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА
Регистрационное удостоверение ЛП-004546. Торговое название препарата: Розулип® АСА. Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота+розувастатин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство) Показания к применению: Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперлипидемия по классификации Фредриксона (тип Iа) или смешанная гиперлипидемия (тип Iв), семейная гиперлипидемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предрасположенность к развитию миопатических осложнений; одновременный прием циклоспорина; беременность; период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. Побочные действия: Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: имеются сообщения о случаях появления головной боли, головокружения, головной боли. Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей. Часто: тошнота, боли в животе, запор. Нарушения со стороны эндокринной системы. Часто: сахарный диабет 2-го типа. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: астения. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией. Код АТХ: C10BX05. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

Регистрация

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

мания процесса перехода от медикаментозного к инвазивному лечению стабильной стенокардии: когда и каким пациентам необходимо, а в каких случаях мы не получим никакого результата, в том числе в плане антиангинального (антиишемического) лечения.

Исследования, посвященные проблеме целесообразности и эффективности ЧКВ при стабильной ИБС, продолжают. В настоящее время идет исследование ISCHEMIA (включено более 5000 пациентов со стабильной ИБС, планируемый срок наблюдения составляет 3,5 года). Возможно, его результаты позволят по-новому оценить показания к проведению ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение прогноза и качества жизни остается основной задачей при ведении пациентов со стабильной ИБС.

Реализация этих задач возможна только при условии комплексного подхода к лечению этих пациентов, рационального сочетания медикаментозного и инвазивного методов с учетом постоянно появляющихся новых технологий. Вместе с тем медикаментозная терапия является основой ведения ИБС, приверженность которой остается низкой. Контроль приверженности терапии и ее повышение должны всегда находиться в зоне внимания лечащего врача. Наряду с другими инструментами повышения приверженности терапии, следует более широко использовать возможности фиксированных комбинаций АСК и статинов, например «АСК + розувастатин», что упрощает схему лечения и может значительно повысить ее эффективность.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2016. www.cr-rosminzdrav.ru/clin_recomend/. / Clinical guidelines. Stable coronary heart disease. 2016. www.cr-rosminzdrav.ru/clin_recomend/.
2. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949–3003.
3. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999–3058.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). М., 2017. / Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). М., 2017.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387–2397.
6. Mombelli G, Castelnuovo S, Pavanetto C. Potential of PCSK9 as a new target for the management of LDL cholesterol. Research Reports in Clinical Cardiology 2015, 6: 73–86.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 787–788.
8. Steg PG, et al. Odyssey outcomes study: main results. ACC, 67th annual scientific session. Orlando, March 10, 2018.
9. Томилова Д.И., Карпов Ю.А., Лопухова В.В. Долгосрочная приверженность терапии статинами после планового коронарного стентирования при стабильной стенокардии. *Кардиология*, 2018, 5: 5–10. / Tomilova, D. I., Karpov Y. A., V. V. Lopukhova Long-term commitment of statin therapy after elective coronary stenting in stable angina. *Cardiology*, 2018, 5: 5–10.
10. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*, 2012, 125: 882–887.
11. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 3: CD004371.
12. 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: 1849–60.
13. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*, 2017, 136: 1183–1192.
14. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018, 39: 119–77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393V.
15. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018, 39: 763–821.
16. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*, 2012, 6: 17–33.
17. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017 doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
18. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1791–1800.
19. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 2012, 126: e354–e471.
20. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2016, 37: 390–399.
21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1319–1330.
22. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1503–16.
23. Sedlis SP, M.D., Hartigan PM, Teo KK, et al for the COURAGE Trial Investigators. Original effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1937–1946.
24. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 1194–1199.
25. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017 Nov 1. pii: S0140-6736(17)32714-9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
26. Карпов Ю.А., Козловская И.Л., Булкина О.С., Лопухова В.В. Чресконтное коронарное вмешательство: какие вопросы решаем? *Российский кардиологический журнал*, 2018, 3(155): 7–10. / Karpov Yu. A., Kozlovskaya I. L., O. S. Bulkina, V. V. Lopukhova Percutaneous coronary intervention: what are the issues? *Russian cardiology journal*, 2018, 3(155): 7–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, г. Москва



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С ИБС И СД 2-ГО ТИПА

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой. Одновременное течение ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) имеет неблагоприятный прогноз, требует специфической терапии и применения профилактических мер тяжелых осложнений. Иногда СД мешает своевременно диагностировать ИБС, которая в таком случае характеризуется атипичным течением и не имеет ярко выраженной симптоматики. Это часто становится причиной серьезных патологических осложнений или летального исхода. В основе патогенеза тяжелых состояний лежит атеротромбоз. Атеротромбоз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание, в связи с чем необходимо проводить как первичную, так и вторичную его профилактику. Согласно существующим рекомендациям ЕОК и ВНОК, в качестве препарата первой линии для профилактики сосудистых событий у пациентов с ИБС рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в малых дозах. В данной статье рассматривается опыт применения АСК согласно проведенным исследованиям и в практической медицине на клиническом примере больной.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, коморбидность, первичная профилактика, вторичная профилактика, антиагрегационная терапия, ацетилсалициловая кислота.

G.N. GOROKHOVSKAYA, V.L. YUN, Yu.A. VASYUK, E.Yu. MAICHUK, A.I. MARTYNOV

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia

THE EXPERIENCE OF USING ACETYLSALICYLIC ACID IN A COMORBID PATIENT WITH CAD AND TYPE 2 DIABETES

The CVD death rates remain high now. The concurrent course of coronary artery disease (CAD) and diabetes mellitus (DM) has an unfavourable prognosis, requires specific therapy and the use of measures to prevent severe complications. DM sometimes hinders the timely diagnosis of CAD, which in this case is characterized by an atypical course and has no florid symptoms. This often causes serious pathological complications or death. The atherothrombosis forms the basis of pathogenesis of severe conditions. Atherothrombosis is not only a generalized, but also a constantly progressive disease, for which reason it is necessary to carry out both primary and secondary prevention. According to the existing guidelines of European Society of Cardiology and Society of Cardiology of Russian Federation, acetylsalicylic acid (ASA) is recommended at small doses as the first-line drug for the prevention of vascular events in patients with CAD. This article discusses the experience of using ASA according to the conducted studies and in practical medicine by the clinical example of a female patient.

Keywords: Coronary artery disease, diabetes mellitus, cardiovascular complications, comorbidity, primary prevention, secondary prevention, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid.

На протяжении многих лет первые места в структуре общей смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Коэффициент смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в России в 2014 г. составил 492,3 на 100 тыс. населения, при этом в трудоспособном возрасте (16–59 лет) – 80 на 100 тыс. населения [1]. По данным американских исследователей, увеличение смертности от ССЗ в мире с 1990 по 2013 г. на 55% обусловлено старением населения [2]. С увеличением продолжительности жизни людей сопряжено увеличение распространенности факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидных состояний, особенно сахарного диабета (СД). Так, в Российской Федерации в 2014 г. зарегистрировано 4,2 млн пациентов с СД, что на 24% выше по сравнению с 2010 г., из них 3,7 млн пациентов с СД 2 типа [1]. К возрасту старше 40 лет у 40–50% больных СД возникает по меньшей мере одно ССЗ. Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2–4 раза. Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 типа уже страдают ИБС.

По данным метаанализа, включившего 37 проспективных когортных исследований, установлено, что смертность от ИБС при наличии СД значительно выше (5,4%), чем без него (1,6%) [3]. У пациентов с СД течение ИБС тяжелее, повторные сердечно-сосудистые события возникают гораздо чаще, нежели у людей без данной патологии [4].

Результаты post-hoc-анализа исследования PROVE-IT TIMI 22, проведенного с участием 4162 пациентов, которые достигли целевого уровня ХС ЛПНП на фоне лечения аторвастатином, но имели при этом повышенный уровень ТГ, показали, что у этих больных сердечно-сосудистый риск на 27% выше по сравнению с таковым у пациентов без триглицеридемии (PROVE-IT TIMI 22). Post-hoc-анализ исследования TNT показал, что, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП при использовании аторвастатина, риск значимых сердечно-сосудистых событий у пациентов со сниженным ХС ЛПВП на 64% выше по сравнению с таковым у пациентов, у которых ХС ЛПВП был в норме [5, 6].

Сложные патофизиологические процессы, которые возникают при нарушении углеводного обмена, ведут к оксидативному стрессу и сосудистому воспалению, что является одним из ведущих звеньев в патогенезе атеросклероза. Развивающаяся при СД инсулинорезистентность приводит к активному высвобождению свободных жирных кислот в результате липолиза в печени, повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, что также способствует развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов [7].

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При коронарной локализации атеротромбоза клинические проявления соответствуют проявлениям ИБС, от стабильных форм до острых коронарных синдромов (ОКС). При СД можно выделить следующие клинические особенности ИБС:

1. Высокая частота безболевых («немых») форм ИБС и инфаркта миокарда (ИМ).
2. Высокий риск «внезапной смерти».
3. Высокая частота развития постинфарктных осложнений:
 - кардиогенного шока;
 - ХСН;
 - нарушений сердечного ритма.

Атеротромбоз – генерализованный и прогрессирующий процесс, зависящий от эволюции атеросклеротических изменений в сосудах. Согласно современной концепции атеросклероза и атеротромбоза, клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки [8].

Кроме того, существование различных заболеваний у одного больного – коморбидности – оказывает влияние на течение и клинические проявления основной патологии в соответствии с принципом суперпозиции [9].

Характерной особенностью сосудистого процесса при атеросклерозе является активация клеток в стенке сосуда, находящихся на его границе, в составе крови. Прежде всего, это касается тромбоцитов и моноцитов. Подобная клеточная реакция получила название вялотекущего воспаления при атеросклерозе. Повышенная способность тромбоцитов взаимодействовать друг с другом и поверхностью других клеток, образовывать межклеточные конгломераты различного объема является признаком их активизации и указывает на риск тромбообразования [8].

В процессе тромбообразования тромбоцит проходит 4 стадии:

- 1) активации;
- 2) секреции – высвобождения активных биологических веществ (тромбоксанов, аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, гликопротеидных (ГП) рецепторов – IIIa/IIb);
- 3) агрегации;
- 4) адгезии.

Эти процессы (макро- и микротромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока – ОКС, инфаркте миокарда. В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов, ускоренный, турбулентный ток крови в

суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия (с развитием эндотелиальной дисфункции) и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии – коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб. Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбоином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном 2 (ТхА₂) – продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. В результате активации тромбоцитов происходят высвобождение из последних биологически активных веществ (АДФ, ТхА₂, серотонина) и лабильная мембрана тромбоцита с образованием ГП рецепторов IIIa/IIb под действием АДФ и ТхА₂. Агрегация тромбоцитов – образование тромбоцитарных конгломератов в плазме крови происходит при активации и взаимодействии ГП рецепторов IIIa/IIb через образование фибриновых мостиков между тромбоцитами. Адгезия – прилипание тромбоцитарных конгломератов к поврежденной интиме сосудов контролируется фактором Виллебранда (fWb) [8, 9].

Таким образом, активация тромбоцитов – ключевой момент, во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому антиагрегационная терапия является патогенетически обоснованной, ей принадлежит ведущая роль в коррекции и профилактике клинических проявлений атеротромбоза [10–16].

С 1980-х гг. в клинической практике активно применяется ацетилсалициловая кислота (АСК), которая является одним из самых широко используемых лекарственных препаратов в профилактике и лечении больных с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и другими заболеваниями, патогенетическое действие которых основано на развитии артериального тромбоза.

Основной механизм действия АСК заключается в необратимом блокировании находящегося в тромбоцитах фермента ЦОГ-1. В результате нарушается трансформация арахидоновой кислоты в простагландин H₂, из которого в свою очередь не образуется тромбоксан A₂. При прекращении образования тромбоксана A₂, мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов, снижается склонность тромбоцитов к агрегации. С другой стороны, АСК может подавлять синтез простациклина в эндотелии, который служит вазодилататором и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Тромбоксан A₂ и простациклин имеют противоположные влияния на агрегацию, но антиагрегационный эффект ингибирования тромбоксана доминирует над влиянием подавления простациклина [11].

Существуют и другие механизмы действия АСК, которые отличают ее от других антиагрегантных препаратов и обуславливают ее уникальность. АСК оказывает ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина (FII-FIIa) и функционального состояния фибриногена FI (блокирует лизин в молекулах

фибриногена). Одновременно АСК способна активировать фибринолиз через высвобождение активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон фибрина [10, 17, 18].

Первые клинические исследования (VA, RISC, ISIS-2) представили убедительные данные о снижении риска развития острого ИМ (ОИМ) и острой коронарной смерти с 41 до 70% на фоне приема АСК. В 1989 г. было проведено исследование Physicians' Health Study (США), в которое были включены 22 тыс. врачей-мужчин в возрасте 40–84 лет. В группе здоровых лиц, принимавших АСК (325 мг/сут), в среднем через 5 лет отмечено уменьшение риска развития ИМ на 44% по сравнению с аналогичной группой обследуемых без приема АСК.

В 2002 г. в журнале *Antithrombotic Trialists' Collaboration* были опубликованы результаты метаанализа 287 рандомизированных клинических исследований у 135 тыс. пациентов, в которых было показано, что при назначении АСК как антиагреганта отмечено снижение на 25% риска развития сердечно-сосудистых осложнений: нефатального ИМ, нефатального мозгового инсульта. Одновременно в метаанализе убедительно показано, что применение высоких доз АСК (500–1500 мг) не имеет преимуществ в плане терапевтической эффективности перед средними (160–325 мг) и низкими (75–150 мг) дозами и довольно часто сопровождается гастротоксическими осложнениями. Подобные результаты определили оптимальную дозу АСК для длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском в пределах 75–150 мг/сут [10, 14, 17–19].

Кроме того, в метаанализе установлена целесообразность назначения АСК у больных с фибрилляцией предсердия (в качестве альтернативы варфарину), заболеваниями периферических артерий (стеноз сонных артерий) и терминальной хронической почечной недостаточностью (требующих проведения гемодиализа) [10, 20].

В ряде независимых исследований было установлено, что у больных ОКС без подъема сегмента ST (ESSENCE, PRISM PLUS) ближайший прогноз зависит от предшествующего приема АСК до развития обострения ИБС. Так, в исследовании PRISM PLUS при применении АСК при ОКС частота развития ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составила 12,1% среди больных, не принимавших ранее АСК, и 23,5% – среди лиц, принимавших АСК до развития обострения. Этот факт получил название «аспириновый парадокс», что послужило поводом D.L. Bhatt и E.J. Topol (2004) отнести АСК к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [10, 12, 21–23].

Более надежную профилактику коронарных событий обеспечивает комбинированная терапия в виде добавления к АСК клопидогрела, что подтверждается результатами многочисленных исследований, например CURE, в котором через 9 мес. наблюдения у больных, получавших двойную комбинацию, на 34% ($p < 0,01$) уменьшился риск сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, выраженной ишемии. Преимущества наблюдались и у больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) на коронарных артериях (PRI-CURE). Эффективность

добавления клопидогрела продемонстрирована и при ОКС с подъемом сегмента ST в исследованиях COMMIT, CLARITY [23]. Впервые целесообразность нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг была доказана в 2002 г. в исследовании CREDO, в котором была также установлена оптимальная продолжительность комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом и АСК после ЧКВ – 12 мес. [25].

Таким образом, результаты многочисленных исследований (CURE, PRI-CURE, COMMIT, CLARITY, CREDO, ARMYDA-2, ISAR-CHOICE, CURRENT OASIS-7) позволили сделать вывод о том, что комбинированная терапия в виде АСК и клопидогрела эффективна для профилактики ишемических событий при острых клинических ситуациях – нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после ЧКВ [11, 26].

Применение АСК при сахарном диабете (СД) диктуется высокой частотой атеросклеротического поражения сосудов при данном заболевании. В соответствии с Клиническими рекомендациями по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) исследований, специально посвященных действию антитромбоцитарных препаратов при СД, проведено не было, поэтому сейчас рекомендуется применять его ежедневно, так же как у пациентов без СД. Американская диабетологическая ассоциация рекомендует АСК в дозе от 81 до 325 мг для вторичной профилактики поражений крупных сосудов у больных СД старше 50 лет, сочетающихся с компонентами метаболического синдрома, такими как избыточная масса тела ($>28 \text{ кг/м}^2$ для женщин и $>27,3 \text{ кг/м}^2$ для мужчин), атерогенная дислипидемия, высокое АД,отягощенный анамнез по ИБС, курение [6, 10, 15, 16]. Прием клопидогрела может быть рекомендован при непереносимости или резистентности к АСК. У больных диабетом мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 60 лет, не имеющих факторов риска ИБС, существенные основания для проведения лечения АСК отсутствуют. Для больных СД данной возрастной группы, имеющих множественные факторы риска, вопрос о назначении АСК решается индивидуально. Хотя резистентность к АСК встречается при СД несколько чаще, чем у лиц, не страдающих им, оснований для применения у этой группы больных более высоких доз АСК нет. Не менее важным аспектом лечения СД является проведение гиполипидемической терапии, обеспечивающей достижение целевых значений уровня липидов [11].

В проспективном рандомизированном двойном слепо-м перекрестном исследовании OPTIMUS-3 сравнивались антитромбоцитарные эффекты прасугрела и клопидогрела с АСК у пациентов с СД 2-го типа и ИБС. Показано, что применение стандартной дозы прасугрела (60 и 10 мг/сут) по сравнению с двойной дозой клопидогрела (600 и 150 мг/сут) в комбинации с АСК приводило к выраженному торможению агрегации тромбоцитов [26].

Учитывая патогенетические особенности заболеваний и высокую вероятность первичных и повторных сосу-

дистых событий у пациентов при сочетании ИБС и СД, необходимо дальнейшее исследование, обсуждение и разработка рекомендаций по применению антитромбоцитарной терапии именно у данной категории пациентов.

ДРУГАЯ СТОРОНА АСК

Основной клинической проблемой применения АСК являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде развития диспептических расстройств, эрозивно-язвенного гастрита (НПВП-гастропатии) и риска кровотечений (особенно у пожилых пациентов). Более 30 млн людей в мире ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 60% из них – люди пожилого возраста, у которых особенно велик риск побочных эффектов. Побочные эффекты от приема НПВП встречаются в 25% случаев, а в 5% они представляют серьезную угрозу для жизни. У 34,6% больных с острым желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) его развитие связано с приемом НПВП. У пациентов с обострением ИБС, ОКС, по данным различных авторов, при критических состояниях в 8–25% случаев развиваются гастродуоденальные «стрессовые» повреждения слизистых оболочек (синдром Селье) с клинически значимыми ЖКК с летальностью до 50–80% наблюдений. По данным отечественных клинико-морфологических исследований, у пациентов, погибших от ОИМ, в 10% случаев выявлены признаки острого повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки, при этом ЖКК развилось у каждого пятого пациента с первичным ИМ и у каждого второго – при повторном ОИМ в сочетании с СД 2-го типа. У лиц, длительно принимающих НПВП, в 20–25% случаев возникают острые язвы, более чем у 50% пациентов – эрозивный гастродуоденит. Среди поступающих в стационар пациентов с диагнозом острого ЖКК 53,5% принимали НПВП [27].

Причиной данного осложнения является блокирование синтеза простагландина Е – мощного гастропротектора, вырабатываемого в основном в антральном отделе желудка. В связи с этим на фоне длительного приема препаратов АСК для предупреждения возникновения гастропатии необходимо использование низких доз препарата (50–150 мг/сут).

В последние годы активно обсуждается проблема резистентности к терапии АСК, под которой понимают неспособность АСК у некоторых больных в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А₂ и/или удлинять время кровотечения. Распространенность резистентности к терапии АСК, по данным различных исследований, составляет от 10 до 45% [13, 15]. Среди возможных причин этого феномена выделяют следующие:

- фармакодинамические взаимодействия АСК с НПВП;
- наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксана А₂;
- экспрессию ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах;
- гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки ЖКТ;
- повышенный синтез тромбоксана А₂;

- гиперлипидемию;
- генетические особенности.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

При поступлении больная М. 59 лет предъявляла жалобы на давящие, колющие боли в прекардиальной области без иррадиации, возникающие периодически при повышении цифр АД до 160/100 мм рт. ст. и выше, иногда и внезапно, проходящие самостоятельно, чувство перебоев в работе сердца, сердцебиение, одышку инспираторного характера при физической нагрузке (подъем по лестнице на 3-й этаж), проходящую после прекращения нагрузки (в течение около 3 мин), общую слабость.

Анамнез болезни

Считает себя больной с 2004 г., когда впервые стала отмечать повышение АД. В дальнейшем появились приступы инспираторной одышки при выполнении физической нагрузки, вначале это были достаточно интенсивные нагрузки, а в течение последних 4 лет приступы одышки беспокоят при подъеме по лестнице на 3 этаж. Максимальные цифры АД за этот период 210/120 мм рт. ст. при рабочем АД 130/80 мм рт. ст. Постоянная гипотензивная терапия не соблюдалась. При повышении цифр АД принимала энап-Н. В 2014 г. находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГКБ N с диагнозом «Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст.», риск ССО высокий. ИБС: стабильная стенокардия напряжения II ФК (проводилась ВЭМ, верифицирован II ФК). В течение последних 5 месяцев стала отмечать появление давящих, колющих болей в прекардиальной области без иррадиации, возникающих периодически при повышении цифр АД, проходящих самостоятельно, чувство перебоев в работе сердца, сердцебиение.

Последнее ухудшение самочувствия связано с учащением перебоев в работе сердца, по поводу чего больная обратилась к участковому терапевту. При проведении ЭКГ были зарегистрированы признаки нарушения ритма и проводимости (частые интерполированные желудочковые экстрасистолы с периодами бигеминии, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия).

Объективное состояние

Общее состояние больной средней степени тяжести. Телосложение гиперстеническое, рост 154 см, вес 75 кг. Индекс массы тела = 31,6 кг/м². Подкожно-жировая клетчатка избыточно развита, распределена равномерно. На момент поступления определялась пастозность голеней.

Система органов дыхания

При осмотре грудная клетка гиперстенической формы, симметричная, не деформирована. Окружность грудной клетки при среднем дыхании 104 см, при вдохе 107 см, при выдохе 101 см. Над- и подключичные ямки слабо выражены из-за обильной подкожно-жировой клетчатки. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Тип дыхания брюшной. При сравнительной перкуссии легких опреде-

ляется ясный легочной звук на всем протяжении легочных полей. Патологические перкуторные звуки не выявлены. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание. Патологические дыхательные шумы не выслушиваются.

Сердечно-сосудистая система

При осмотре область сердца не изменена, сердечный горб отсутствует. Верхушечный толчок определяется в V межреберье по левой среднеключичной линии, разлитой. Границы сердечной тупости смещены влево, левая по левой среднеключичной линии в 5-м межреберье. При аускультации: деятельность сердца аритмична, частота сердечных сокращений 120 уд/мин. Тоны сердца приглушены. Акцент II тона над аортой, патологические сердечные, а также экстракардиальные шумы не выслушиваются. Пульс частотой 78 уд/мин, аритмичный, удовлетворительного наполнения, умеренного напряжения. Артериальное давление на правой и левой плечевых артериях на момент поступления 160/100 мм рт. ст., на момент курации 130/95 мм рт. ст.

Органы пищеварения

При поверхностной ориентировочной пальпации живот мягкий, безболезненный, брюшной пресс умеренно развит, расхождение прямых мышц живота и паховых каналов не наблюдается. Симптом Щеткина – Блюмберга отрицательный.

Печень у края реберной дуги. Перкуторно размеры печени по Курлову: по правой среднеключичной линии – 9 см; по срединной линии – 8 см; по левой реберной дуге – 7 см.

Мочевыделительная система

Область поясницы не изменена. Почки при бимануальной пальпации, в положении стоя, лежа на спине и на боку не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Эндокринная система

Щитовидная железа при осмотре и пальпации не увеличена, при пальпации мягко-эластической консистенции, поверхность ровная, безболезненна, смещается при глотании.

Больной было проведено обследование (*результаты*):

1. В общем анализе крови (ОАК) патологических изменений не было выявлено.
2. В биохимическом анализе крови отмечается некоторое повышение уровня глюкозы крови, что связано с наличием у больной сахарного диабета.
3. В общем анализе мочи патологических изменений не было выявлено.
4. При определении уровня ТТГ патологических изменений не было выявлено.
5. При анализе мочи по Нечипоренко отмечается повышенное содержание лейкоцитов в моче, что при достаточно спокойных в отношении воспалительного процесса других показателях (ОАК, ОАМ) может свиде-

тельствовать о неправильном сборе мочи для исследования. Следует повторить анализ.

6. При анализе мочи по Зимницкому соотношение дневного и ночного диуреза составляет 1:1, т. е. отмечается никтурия. В первой порции мочи мы наблюдаем гиперстенурию, что может наблюдаться при сахарном диабете.
7. ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка с нарушением процесса деполяризации (сегмент ST в V5-V6).
8. ЭхоКГ: склеротические изменения стенки аорты, умеренная гипертрофия левого желудочка.
9. Суточное мониторирование ЭКГ: признаки пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии.
10. УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы: в пределах возрастных изменений. Умеренные диффузные изменения щитовидной железы.
11. Консультация эндокринолога
Закключение: сахарный диабет тип II, легкая форма, впервые выявленный. Ожирение II степени алиментарно-конституционального генеза, стабильное течение.
12. Консультация окулиста
Закключение: гипертензивно-склеротическая ангиопатия сетчатки. Гиперметропия средней степени.

Таким образом, на основании клинического диагноза:

Основной: ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск ССО высокий.

Осложнение: НК II А стадии, по NYHA II ФК, с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Сопутствующие: сахарный диабет тип II, легкая форма, впервые выявленный. Ожирение II степени алиментарно-конституционального генеза.

Была проведена кардиопротекторная (небиволол 5 мг по 1 таблетке 1 раз в день), антиагрегантная (100 мг, 1 таблетка 1 раз в день), цитопротекторная с антиишемическим эффектом (триметазидин МВ 35 мг по 1 таблетке 2 раза в день), метаболическая с антигипоксическим, ангиопротективным действием (р-р мельдония 10% – 5 мл в/в по 10 мл 1 раз в день), ноотропная (р-р пирацетама 20% – 10 мл в/в по 10 мл 1 раз в день), гиполипидемическая (симвастатин 5 мг, 1 таблетка 1 раз в день), сахароснижающая терапия (метформин 500 мг, 1 таблетка 2 раза в день), на фоне которой отмечалась положительная динамика: улучшилось самочувствие, перестали беспокоить приступы одышки при физической нагрузке, реже стали возникать приступы давящих колющих болей в прекардиальной области, перебоев в работе сердца, сердцебиения. Исчезла пастозность нижних конечностей. Уровень АД достиг целевых цифр. Нормализовался уровень глюкозы крови.

Прогноз: в отношении выздоровления – неблагоприятный, ввиду того, что заболевание неизлечимо и имеет хроническое прогрессирующее течение. В отношении трудоспособности – трудоспособность временно утрачена. В отношении жизни – сомнительный, т. к. нельзя исключить возможность развития опасных для жизни осложнений (входит в группу высокого риска возникно-

вения сердечно-сосудистых событий), в особенности при наличии сахарного диабета, в связи с чем с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений рекомендована антиагрегантная терапия на уровне постоянного приема в виде АСК 100 мг 1 раз в день на ночь.

В течение всего наблюдения за время приема АСК (в кишечнорастворимой форме) у больной не было отмечено эпизодов сердечно-сосудистых осложнений и побочных эффектов препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание ИБС и СД в виде коморбидности обуславливает высокую инвалидизацию и смертность населения, представляет колоссальную проблему для здоровья людей всех стран мира, ведь рост заболеваемости свидетельствует о глобальной эпидемии. Ведение пациентов ИБС и СД представляет большую сложность как для кардиолога и терапевта, так и эндокринолога. На сегодняшний день крайне актуально создание совместными усилиями четких оптимальных и безопасных алгоритмов ведения подобных больных, т. к. решение данной проблемы имеет важное социально-экономическое значение в современной медицине.

Важно помнить, что коморбидные ситуации способны ухудшать прогноз заболевания, увеличивать вероятность развития осложнений, в основе которых лежит атеротромбоз. Атеротромбоз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание, в связи с чем необходимо проводить как первичную, так и вторичную его профилактику [28, 29]. На протяжении многих лет показывает себя эффективным средством АСК (как в монотерапии, так и в комбинациях), имеющая достаточно большую доказательную базу на основе проведенных исследований. Несмотря на наличие других антитромботических препаратов, использующихся в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, классифицирующихся на не прямые антикоагулянты (ингибиторы тромбина, воздействующие на витамин К-зависимые факторы свертывания); прямые антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярные гепарины); тромболитические препараты (средства, активирующие фибринолитическую систему через преобразование плазминогена в плазмин), АСК остается одним из самых популярных и широко применяемых лекарственных средств в лечении и профилактике атеротромбозов.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. The header includes the journal's logo and name. Below the header, there are navigation links for 'о нас / about', 'архив / archives', 'подписка / subscription', and 'редакция / editorial'. The main content area is divided into two columns. The left column features a 'новости' (news) section with several articles listed, including dates and brief descriptions. The right column features an 'анонс выпуска' (issue announcement) section for the 3rd issue of 2017, highlighting the main theme 'Искусственная биосфера'. Below the news section, there is an 'Архив номеров' (Archive of issues) section with a grid of buttons for each year from 2002 to 2017. At the bottom, there is a 'Подписаться' (Subscribe) button and a small logo for 'Remedium - новости медицины и фар...'.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России 2015 г. /Health Care in Russia in 2015: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf.
2. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1333–41.
3. Nishimura R, Nakagami T, Sone H et al. Relationship between hemoglobin A1c and cardiovascular disease in mild-to-moderate hypercholesterolemic Japanese individuals: subanalysis of a large-scale randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 58.
4. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2006, 27: 2969–2974.
5. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndromes. Results From the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1405–10.
6. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low. Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. A PROVE IT-TIMI 22 Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1411–6.
7. Усачева Е.В., Сукольник А.О. Коморбидность как проблема XXI века: сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. *Медицинские науки*, 2018, 85(1): 248–254. /Usacheva EV, Sukonchik AO. Comorbidity as a problem of the 21st century: cardiovascular diseases and diabetes mellitus. *Meditsinskie Nauki*, 2018, 85 (1): 248–254.
8. Сумароков А.Б. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегантное и противовоспалительное средство в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 10: 16–21. / Sumarokov AB. Acetylsalicylic acid: an antiaggregant and anti-inflammatory agent in the therapy and prevention of cardiovascular diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2013, 10: 16–21.
9. Гороховская Г.Н., Юн В.Л. Антитромбоцитарная терапия: современное представление и комплексный подход к проблеме атеротромбоза. *РМЖ*, 2013, 34: 1737–1741. Gorokhovskaya GN, Yun VL. Antiplatelet therapy: a contemporary view and comprehensive approach to the problem of atherothrombosis. *RMJ*, 2013, 34: 1737–1741.
10. Шилов А.М. Аспирин-антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*, 2012, 9(12): 10–14. /Shilov AM. Aspirin-antiaggregant in treatment of cardiovascular diseases. *RMJ*, 2012, 9 (12): 10–14.
11. Сумароков А.Б. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегантное и противовоспалительное средство в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 10: 16–21. / Sumarokov AB. Acetylsalicylic acid is an antiaggregant and anti-inflammatory agent in the therapy and prevention of cardiovascular diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2013, 10: 16–21.
12. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии*. 2007, 2: 36–41. /Aynedinova DKH, Udovichenko AE, Sulimov VA. The role of antiplatelet therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Kardiologii i Angiologii*. 2007, 2: 36–41.
13. Кудряшова О.Ю., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным препаратам. *Кардиология*, 2005, 9(45): 85–89. / Kudryashova OYu, Zateyshikov DA, Sidorenko BA. Genetic basis of individual sensitivity to antiplatelet drugs. *Kardiologiya*, 2005, 9 (45): 85–89.
14. Остроумова О.Д. Возможности применения кардиомагнила у пациентов с сахарным диабетом. *РМЖ*, 2004, 12(5): 350–354. / Ostroumova OD. Prospects for using cardiomagnyl in patients with diabetes mellitus. *RMJ*, 2004, 12 (5): 350–354.
15. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. *Фарматека*, 2006, 13(128): 35–41. /Ushkalova EA. Aspirin resistance: development mechanisms, diagnostic methods and clinical significance. *Pharmateca*, 2006, 13 (128): 35–41.
16. Чесникова А.И. Возможности повышения эффективности лечения ишемической болезни сердца: от аспирина к тикагрелору. *Сердце*, 2013, 10(1): 3–11. /Chesnikova AI. How to increase treatment effectiveness of coronary artery disease: from aspirin to ticagrelor. *Serdtshe* 2013, 10 (1): 3–11.
17. Гарькина С.В., Дупляков Д.В., Павлова Т.В. Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии. *Эффективная фармакотерапия*, 2012, 1: 24–27. /Garkina SV, Duplyakov DV, Pavlova TV. Problems of using antiplatelet therapy in cardiology. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2012, 1: 24–27.
18. Шилов А.М. Двухкомпонентная (АСК + клопидогрел) антитромботическая терапия острого коронарного синдрома в практике врача первичного звена. *РМЖ*, 2012, 20: 1070–1075. /Shilov AM. Two-component (ASA + clopidogrel) antithrombotic therapy of acute coronary syndrome in the primary care physician practice. *RMJ*, 2012, 20: 1070–1075.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857–867.
20. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71–86.
21. Горячева Е.В., Родионов А.В., Сулимов В.А. Антиагрегантная терапия при инвазивной стратегии ведения острого коронарного синдрома. *Сердце*, 2011, 10(4): 195–198. /Goryacheva EV, Rodionov AV, Sulimov VA. Antiaggregant therapy in invasive management of acute coronary syndrome. *Serdtshe*, 2011, 10 (4): 195–198.
22. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов. *Фарматека*, 2003, 312: 94–97. /Shalaev SV. Antiplatelet agents in the treatment of acute coronary syndromes. *Pharmateca*, 2003, 312: 94–97.
23. Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rational and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*, 2004, 148: 263–268.
24. Лупанов В.П., Самко А.Н. Клопидогрел в профилактике тромботических осложнений у больных с коронарным атеросклерозом после чрескожных коронарных вмешательств (обзор). *Consilium medicum*, 2011, 5: 102–109. /Lupanov VP, Samko AN. Clopidogrel in the prevention of thrombotic complications in patients with coronary atherosclerosis after percutaneous coronary interventions (review). *Consilium medicum*, 2011, 5: 102–109.
25. Горячева Е.В., Родионов А.В., Сулимов В.А. Антиагрегантная терапия при инвазивной стратегии ведения острого коронарного синдрома. *Сердце*, 2011, 10(4): 195–198. /Goryacheva EV, Rodionov AV, Sulimov VA. Antiaggregant therapy in invasive management of acute coronary syndrome. *Serdtshe*, 2011, 10 (4): 195–198.
26. Чесникова А.И. Возможности повышения эффективности лечения ишемической болезни сердца: от аспирина к тикагрелору. *Сердце*, 2012, 1(69): 3–11. /Chesnikova AI. Prospects for increasing the effectiveness of treatment of coronary heart disease: from aspirin to ticagrelor. *Serdtshe*, 2012, 1 (69): 3–11.
27. Верткин А.Л., Зайратянц О.В., Вовк Е.И., Колобов С.В. Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца. *Фарматека*, 2007, 15: 54–60. /Vertkin AL, Zayratyants OV, Vovk EI, Kolobov SV. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in a patient developing an acute exacerbation of coronary artery disease. *Pharmateca*, 2007, 15: 54–60.
28. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13(suppl 1): 1–6.
29. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001, 104: 365–372.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гороховская Галина Николаевна – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Юн Виктория Львовна – к.м.н., ассистент кафедры, кафедра госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Васюк Юрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Майчук Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Мартынов Анатолий Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ВЫБОР НЕИНВАЗИВНОЙ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Диагноз стабильной ИБС начинается с внимательного клинического обследования пациента и неинвазивного тестирования для выявления заболевания. Пациенты с очень низкой и очень высокой претестовой вероятностью не должны подвергаться различным неинвазивным тестам. Эти неинвазивные тесты доступны для оценки наличия коронарной болезни сердца у пациентов с промежуточной вероятностью ИБС (15–65%). Комбинация анатомических с функциональными неинвазивными тестами помогает улучшить диагностические возможности и оценку прогноза заболевания.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, инструментальная диагностика, пробы с физической нагрузкой, методы визуализации миокарда, коронарные артерии, прогноз.

V.P. LUPANOV, «National medical center of cardiology» Ministry of health of Russia

SELECTION OF NON-INVASIVE LOAD PROCEDURE IN DIAGNOSIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE (review)

The diagnosis of stable ischemic heart disease begins with a careful clinical examination of the patient and non-invasive testing to identify the disease. Patients with very low and very high pretest probability should not undergo various non-invasive tests. Various non-invasive tests are available to assess the presence of coronary heart disease in patients with an intermediate probability of ischemic heart disease (15–65%). The combination of anatomical with functional non-invasive tests helps improve diagnostic capabilities of the disease.

Keywords: stable ischemic heart disease, instrumental diagnostics, samples with physical activity.

В последние годы изменения течения ишемической болезни сердца (ИБС) связаны с увеличением пропорции лиц пожилого возраста в общей популяции; ростом распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета; увеличением числа больных, перенесших реваскуляризацию миокарда (чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование); а также с социально-экономическими причинами: напряженной психосоциальной обстановкой; недостаточной профилактикой заболевания; увеличением стоимости лечения; отсутствием возможности широко использовать современные, особенно высокотехнологичные, методы диагностики и лечения.

Существует два способа применения нескольких диагностических тестов у одного пациента: параллельный, когда используют несколько тестов одновременно; причем положительный результат любого из них рассматривается в пользу наличия болезни, и последовательный – с учетом результатов предыдущего теста (например, проведение сцинтиграфии миокарда с таллием-201 у больного с положительным ЭКГ-нагрузочным тестом). При последовательном подходе для установления диагноза все тесты должны дать положительный результат, поскольку в случае отрицательного результата диагностический поиск прекращается. Этот подход применяется в амбулаторной практике, т. к. не требует быстрой оценки состояния больного; кроме того, он целесообразен в тех случаях, когда встает вопрос о дорогостоящем или рискованном для больного инвазив-

ном исследовании после получения результатов более простых и неинвазивных методов [1, 2].

Нагрузочная ЭКГ-проба (велоэргометрия, тредмил-тест) является самой дешевой и доступной среди других функциональных тестов. Однако точность нагрузочной пробы с регистрацией ЭКГ уступает стресс-ЭхоКГ и радионуклидным методикам [3–5, 13]. Стоимость сцинтиграфии миокарда, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, и особенно позитронной эмиссионной томографии, гораздо выше, чем ЭКГ-нагрузочных проб.

К преимуществам стандартного ЭКГ-нагрузочного теста относятся:

- 1) низкая стоимость;
- 2) наличие квалифицированного обученного персонала;
- 3) возможность определения пороговой мощности нагрузки;
- 4) приемлемость нагрузки для пациента;
- 5) быстрое получение результата (в пределах 1 ч);
- 6) удобство выполнения привычной для пациента нагрузки;
- 7) многолетняя история использования, верификация результатов проб с данными коронарографии; применение многомерных оценок и воспроизводимых индексов.

К недостаткам нагрузочного ЭКГ-тестирования относятся:

- 1) недостаточная чувствительность и специфичность у отдельных групп больных;

- 2) невозможность четкой локализации ишемии или поражения коронарных артерий;
- 3) невозможность точной оценки функции левого желудочка (ЛЖ);
- 4) пробы с нагрузкой не подходят некоторым пациентам (поражение суставов ног, выраженное ожирение);
- 5) требуется сотрудничество пациента с врачом во время пробы, оценка способности пациента быстро крутить педали велоэргометра или быстро пройти, согласно протоколу, по движущейся дорожке.

Основной причиной миокардиальной ишемии является дисбаланс между снабжением миокарда кислородом и его потребностями. Коронарная (ишемическая) болезнь сердца чаще всего обусловлена стенозами эпикардиальных коронарных артерий, которые снижают коронарный кровоток в покое либо приводят к недостаточному его увеличению при стрессовых ситуациях. Последовательность событий во времени, от начала несоответствия доставки кислорода до возникновения приступа стенокардии, описывается как ишемический каскад.

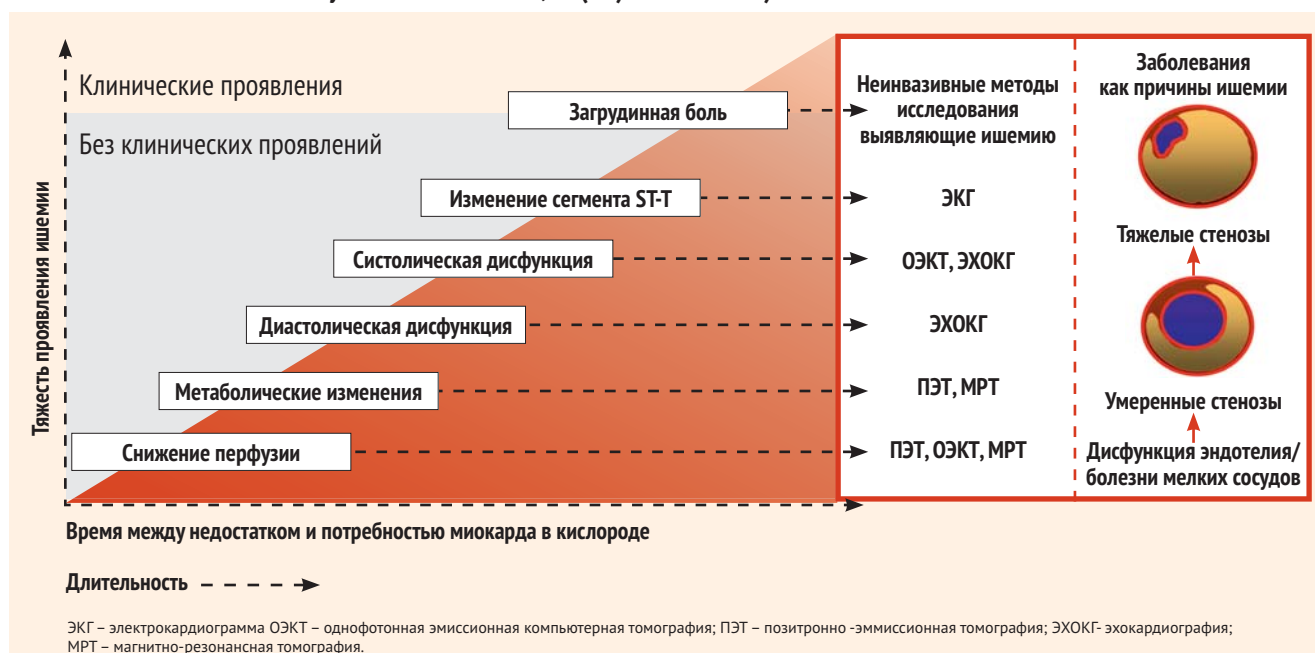
На рисунке показана последовательность развития коронарных событий и нарушений функции миокарда (т.н. ишемический каскад) у больных ИБС в зависимости от выраженности нагрузки. У конкретного больного ИБС при нагрузке ишемия миокарда может проявляться на любом из перечисленных уровней или одновременно на нескольких. Понятно, что при более точном и углубленном понимании эволюции ишемического эпизода и применении разных методов функциональной диагностики представление о больном складывается более полное [1, 6].

Ишемия и гипоксия миокарда при ИБС возникают в результате преходящего дисбаланса между доставкой крови и метаболическими потребностями сердца. Последствия ишемии возникают в предсказуемой временной последовательности, которая включает: 1) повышение концентраций H^+ и K^+ в венозной крови, отекающей от ишемизированной зоны; 2) появление желудочковой диастолической, а затем систолической дисфункции с региональными нарушениями движения стенок миокарда; 3) появление изменений комплекса ST-T на ЭКГ; 4) боль в сердце ишемического генеза (стенокардия).

Коронарная (ишемическая) болезнь сердца чаще всего обусловлена стенозами эпикардиальных коронарных артерий, которые снижают коронарный кровоток в покое либо приводят к недостаточному его увеличению при стрессовых ситуациях

Эта последовательность объясняет, почему методы визуализации, основанные на оценке перфузии, метаболизма или нарушениях движения стенок миокарда ЛЖ, более чувствительны, чем изменения ЭКГ или симптомы, в обнаружении ишемии. Стенокардия в конечном счете, возникает в результате высвобождения ишемических метаболитов, таких как аденозин, которые стимулируют чувствительные нервные окончания, хотя даже при тяжелой ишемии стенокардия может отсутствовать, к примеру, по причине нарушения передачи сигнала в кору головного

Рисунок. Последовательность событий ишемического каскада и неинвазивные методы для его определения (Adopted from Mieres et al. Am Fam Physician. 2006 dec 15, 74(12): 2097–2998)



Adapted from Mieres et al. Am Fam Physician, 2006

го мозга и других пока еще не установленных потенциальных механизмов [7].

Неинвазивная оценка диастолической функции миокарда проводится с помощью доплер-ЭхоКГ, но из-за ограничений этот метод для диагностики ИБС широко не используется в клинической практике.

Зато метод ЭхоКГ широко применяется для определения систолической дисфункции левого желудочка (изменение нормального движения миокарда либо толщины его стенок). Однако систолическая дисфункция миокарда в ишемическом каскаде появляется позднее, чем гетерогенность (неоднородность) кровотока; поэтому метод ЭхоКГ является менее специфичным в диагностике ИБС, чем появление нарушений перфузии при радионуклидных методах [8]. Диагностическая точность радиоизотопного исследования, по одним публикациям, сравнима с точностью стресс-ЭхоКГ, по другим – первая методика обладает более высокой чувствительностью [9, 24]. Существенным недостатком радиоизотопного метода является использование источников ионизирующей радиации.

Изменения сегмента ST на ЭКГ как проявление ишемии миокарда встречаются еще позднее, чем появление нарушений систолического движения стенки ЛЖ при ЭхоКГ, и поэтому значение изменений ЭКГ при нагрузке в выявлении ишемии миокарда ограничено, особенно у

больных с исходным снижением ST-T на ЭКГ в покое и у женщин [10]. Однако доступность ЭКГ-проб с физической нагрузкой в большинстве клиник делает эту методику самой популярной.

Ангинозный синдром появляется в самом конце ишемического каскада и является менее чувствительным, чем другие изменения при ишемии миокарда. Кроме того, он менее специфичен и имеет различную степень выраженности.

Продолжение признаков ишемии миокарда после появления стенокардии приводит вначале к обратимому, а затем далее к необратимому поражению миокарда.

Чувствительность и специфичность стресс-тестов, применяющихся для диагностики коронарной болезни сердца, представлены в *таблице 1*.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

Для определения точности конкретного диагностического метода часто используют критерии *чувствительности* (вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни (ИБС) и специфичности (вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни). Однако они не позволяют полностью определить, как метод будет «работать» в клинических условиях. Например, результаты компьютерной томографической ангиографии (КТА) коронарных артерий чувствительны к сердечному ритму, массе тела пациента и наличию кальциноза. Поэтому результаты КТА коронарных артерий будут более точными в популяциях лиц с низкой вероятностью наличия заболевания (т. е. у лиц более молодого возраста, с меньшей выраженностью коронарного кальциноза) [11, 14].

Хотя чувствительность и специфичность не всегда зависят от предтестовой вероятности (ПТВ), в клинической практике многие методы «работают» лучше в популяциях лиц с низким риском заболевания.

Клинический диагноз стенокардии часто ставится на основании данных детального квалифицированного опроса больного и внимательного изучения анамнеза. Все другие перечисленные методы исследования используют для подтверждения или исключения диагноза, уточнения тяжести заболевания, оценки прогноза и эффективности лечения.

Клиническое обследование и лабораторные и биохимические методы позволяют выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, установить возможные причины и сопутствующие состояния, провоцирующие ишемию миокарда [1, 4, 36].

Кардиопульмональный нагрузочный тест (спироэргометрия) объединяет тест с ФН с одновременной оценкой газообмена в условиях нагрузки, что позволяет проследить за всем процессом доставки и утилизации кислорода в организме – от внешнего до тканевого дыхания. Методика позволяет определить уровень потребления кислорода, комплексно и интегрально оценить работу всех систем организма, обеспечивающих доставку кисло-

Таблица 1. Чувствительность и специфичность различных стресс-тестов, применяющихся для диагностики коронарной болезни сердца [4, 36]

Тест	Диагноз стабильной коронарной болезни сердца	
	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
ЭКГ-проба с ФН (а)	45–50	85–90
Нагрузочная стресс-ЭхоКГ	80–85	80–88
Нагрузочная стресс-ОФЭКТ	73–92	63–87
Добутамин, стресс-ЭхоКГ	78–83	82–86
Добутамин, стресс-МРИ (b)	79–88	81–91
Стресс-ЭхоКГ с вазодилататором	72–79	92–95
Стресс-ОФЭКТ с вазодилататором	90–91	75–84
Стресс-МРИ с вазодилататором (b)	67–94	61–85
Коронарная компьютерная томография/ангиография (КТА) (с)	95–99	64–83
ПЭТ-стресс с вазодилататором	81–97	74–91

Примечание. ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, МРИ – магнитно-резонансное исследование, КТА – компьютерная томография/ангиография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография. (а) – результаты без/с минимальной референсной ошибкой; (b) – результаты получены в популяции со средней/высокой распространенностью заболевания без компенсации референсной ошибки; (с) – результаты полученные в популяции с низкой/средней распространенностью заболевания.

рода, оценить физическую работоспособность, провести дифференциальную диагностику расстройств, вызывающих неясное снижение физической работоспособности, оценить генез одышки у пациентов с ССЗ. Метод позволяет диагностировать стресс-индуцированную ишемию миокарда у лиц с подозрением на ИБС и измененной ЭКГ или с атипичным болевым синдромом. В ходе теста возможно определить снижение ударного объема вследствие индуцированной ишемией дисфункции ЛЖ, что характеризуется ранним снижением прироста кислородного пульса и доставки кислорода на выполненную работу. При ИБС возможна диагностика ишемии у больных с измененной ЭКГ: блокада левой ножки пучка Гиса, систолическая перегрузка ЛЖ и другие изменения реполяризации; безболевого ишемия миокарда, а также диагностика ранних стадий сердечной недостаточности (СН) и оценка эффективности терапии. Важные интегральные показатели кардиопульмонального нагрузочного теста, отражающие адекватность доставки кислорода, – максимальное или пиковое потребление кислорода (VO_2 peak и анаэробный порог VO_2 max) [41].

Современные методики диагностики показаны в таблице 2.

Существует взаимосвязь между ПТВ (клиническая вероятность того, что у данного пациента будет выявлена ИБС) и рабочими характеристиками доступных диагностических методов: вероятность того, что у данного пациента имеется заболевание (если результаты диагностического метода положительные) и нет заболевания (если они отрицательные), что необходимо учитывать при выполнении рекомендаций по диагностическому тестированию.

Для неинвазивных, основанных на визуализации методов диагностики типичные уровни чувствительности и специфичности составляют приблизительно 80–85 % (табл. 2). Поэтому не рекомендуется проведение исследований у пациентов как с низкой ПТВ (<15%), так и высокой ПТВ (>85%). У таких пациентов безопаснее сделать

заключение, что у них либо нет обструктивной ИБС или же, соответственно, имеется обструктивная ИБС. Низкая чувствительность стресс-ЭКГ с физической нагрузкой – всего 50%, несмотря на превосходную специфичность – порядка 90% (оценки получены в исследованиях с исключением ошибки верификации), является причиной того, почему число ложных результатов теста будет больше, чем число правильных результатов в популяциях с ПТВ > 65% [13, 14]. Следовательно, не рекомендуется проводить стресс-ЭКГ с ФН в таких популяциях, т. е. у лиц высокого риска, с целью диагностики. Тем не менее данный метод может представлять в этих популяциях ценную прогностическую информацию [15, 29]. Таким образом, в том случае, если у пациента имеется клиника стабильной стенокардии (типичная или атипичная форма), при отсутствии противопоказаний целесообразно выполнить ЭКГ-нагрузочный тест (тредмил или велоэргометрию). Безусловно, он не обладает высокой чувствительностью (45–50%), т. е. среди всех пациентов с ИБС тест будет положительным у 45–50%; специфичность его 85–90%, т. е. тест будет отрицательным у 85–90% лиц без ИБС. Отрицательные результаты теста не исключают наличие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий (КА), (например, среди пациентов с 1–2 сосудистым поражением и хорошим коронарным резервом): положительный результат (при снижении сегмента ST на 1 мм и более) не всегда подтверждает наличие ИБС (возможен ложноположительный результат при гипертрофии миокарда, вегетососудистой дистонии, пролапсе митрального клапана, нарушениях внутрижелудочковой проводимости и других состояниях и заболеваниях). Следовательно, тест выполняется не столько для оценки вероятности наличия ИБС, сколько с целью выявления ишемии на фоне нагрузки и общей оценки толерантности к ФН. Более высокими диагностическими возможностями обладают методы визуализации, миокарда, поэтому если речь идет о диагностике ИБС впервые, особенно при средней и высокой вероятности тяжелых форм ИБС, рекомендует-

Таблица 2. Методики диагностики субклинического атеросклероза [12]

Характеристика	Неинвазивные и минимально инвазивные	Инвазивные
Традиционные методы	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой ТИМ и ее выраженности Рентгенологическое исследование грудной клетки (кальцификация аорты) Оценка лодыжечно-плечевого индекса	Ангиография
Перспективные методики, опыт использования которых имеется в нашей стране	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой структуры атеросклеротической бляшки и состояния стенок МСКТ с оценкой кальциевого индекса Электронно-лучевая томография МР-ангиография с оценкой структуры бляшек	Ангиография с внутрисосудистым УЗИ (ВСУЗИ) Оптическая когерентная томография
Развивающиеся технологии	МСКТ с определением напряжения сдвига МР-визуализация с применением внутрисосудистых катушек и новых контрастных веществ Совмещенные технологии МСКТ/МРТ, ПЭТ/КТ, КТ/сцинтиграфия Молекулярная лучевая диагностика (сцинтиграфия с ^{99}Tc -аннексином 5, ^{99}Tc -IL-2 и т.п.)	Инвазивная молекулярная внутрисосудистая диагностика

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; NBV МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ^{99}Tc -IL-2 – интерлейкин-2, меченный ^{99}Tc техницием.

ся выполнять одно из следующих исследований: 1) стресс-ЭхоКГ; 2) исследование миокарда и КА с помощью магнитной резонансной томографии в покое и на фоне фармакологических проб; 3) коронарную КТ-ангиографию, которая позволяет на основе реконструкции послойного изображения создать трехмерную модель КА; 4) однофотонную эмиссионную компьютерную томографию; 5) ПЭТ-стресс с вазодилататором (аденозин) [10, 22].

При диагностике ИБС современная технология не заменяет, а дополняет работу врача, обязанного тщательно собрать анамнез, произвести подробное физикальное исследование и установить тесный контакт с пациентом

Проведение ОЭКТ по протоколу «покой + нагрузка» является простым и информативным методом оценки жизнеспособности миокарда у больных с разными формами ИБС. Данный протокол ОЭКТ целесообразно выполнять в случае верификации диагноза ИБС тем больным, у которых результаты клинического обследования и нагрузочной пробы (НП) сомнительные, а также при решении вопроса о проведении эндоваскулярного лечения для определения объема вмешательства в случаях многососудистого поражения. Проведение ОЭКТ позволяет повысить диагностическую ценность НП, а также обеспечивает возможность проведения динамического наблюдения за пациентом [16]. Считается, что ОЭКТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении индуцированной нагрузкой ишемии миокарда и значимых стенозов КА, чем стандартная регистрация ЭКГ при пробах с ФН [17].

В настоящее время нет единого мнения о целесообразности выполнения скринингового ультразвукового исследования сонных артерий с целью выявления атеросклеротических бляшек. Как правило, при этом учитывается факт наличия ишемии при пробах с ФН [18, 19]. В то же время отказ от проведения НП у пациентов с ИБС без явных клинических симптомов может привести к недооценке степени ишемии миокарда, а недиагностические и сомнительные результаты нагрузочной пробы могут приводить к недооценке тяжести нарушений перфузии миокарда.

В научной литературе отсутствует единое мнение о целесообразности скринингового обнаружения атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях и определения соотношения интима/медиа, однако структура АСБ во многом определяет клиническую картину заболевания, прямо связана с продолжительностью жизни (кривыми дожития) и должна приниматься во внимание при определении тактики ведения пациентов. Например, наличие гипозоженных АСБ в сонных артериях ассоциируется, независимо от других ФР, с наличием комплексных АСБ в КА и высокой вероятностью развития коронарных осложнений. К клинически значимым атеросклеротическим бляшкам в сонных артериях относят: 1) гипозоженные АСБ, имеющие большое липидное ядро и тонкую

покрышку, а также тенденцию к быстрому росту бляшки и являющиеся источником микротромбоэмболии; 2) гетерогенные АСБ с гипозоженным компонентом, прилегающие к просвету; 3) АСБ с высокой степенью стеноза (75% и выше), который определяет дефицит притока крови и турбулентность кровотока. По некоторым данным, к подобным АСБ можно отнести структуры с подвижной нестабильностью. Эти бляшки соответствуют критериям специалистов и членов ЕОК считают необходимым (уровень доказательств В, класс IIa) выполнение данного исследования (УЗИ) при наличии среднего и высокого риска ИБС [18]. Выявление множественных гемодинамически значимых стенозов в сонных артериях служит поводом для переоценки риска развития осложнений на более высокий уровень даже при умеренно выраженных клинических симптомах. УЗИ сонных артерий проводят также всем пациентам стабильной ИБС, которым планируют провести хирургическую реваскуляризацию миокарда [19].

В последние годы расширяется использование внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) для морфологической оценки атеросклеротических бляшек, протяженности поражений и диаметра артерий, а также для измерения фракционного резерва коронарного кровотока с целью определения функциональной значимости пограничных стенозов и необходимости дальнейшего коронарного стентирования [20]. При низких значениях коронарного резерва кровотока невозможно определить, связано ли это только с сужением артерий эпикарда, только с дисфункцией микрососудистого русла или же с сочетанием обоих поражений.

Основные ограничения ОКТ – небольшая проникающая способность и необходимость искусственной окклюзии кровотока в зоне исследования с отмытием просвета сосуда прозрачным раствором. Последнее требование связано с тем, что эритроциты рассеивают излучение, используемое при ОКТ, и препятствуют получению качественного изображения. Развиваются способы автоматической обработки получаемых изображений, позволяют избежать субъективных ошибок при интерпретации конкретных компонентов строения стенки сосуда. Метод используется для выявления нестабильной бляшки с тонкой или с поврежденной фиброзной капсулой, визуализации ангиогенеза и кровоизлияния в толще бляшки, оценки наличия в ней воспалительных клеток – кластеров лимфоцитов и макрофагов, определения типа соединительной ткани, отслеживания эффективности терапевтических мероприятий [21]. ОКТ является вариантом внутрисосудистой визуализации, основанной на использовании света и обладает большей способностью пространственного разрешения, чем ВСУЗИ (15 – против 100 мкм). Ее проникающая способность ниже, чем у ВСУЗИ, но она позволяет подробно рассмотреть эндолуминальные границы [22].

Метод ОКТ безопасный, высокоэффективный, постоянно совершенствующийся, который, возможно, в ближайшее время станет стандартом оценки коронарного

русла у пациентов с ИБС [23]. Важным аспектом использования ВСУЗИ является возможность этого метода визуализировать стенты в коронарных артериях и выявлять возможные осложнения при стентировании [23, 25].

Гибридная/комбинированная визуализация

Сочетание методов анатомической и функциональной визуализации представляется весьма привлекательным, поскольку пространственная корреляция структурной и функциональной информации на объединенных изображениях может обеспечить исчерпывающую интерпретацию коронарных поражений и их патофизиологических последствий. Такое сочетание можно получить либо путем объединенной записи изображений, либо с помощью приборов, позволяющих проводить одновременно два вида исследований (МСКТ и ОЭКТ, МСКТ и ПЭТ). Возможность выполнения и точность комбинированной визуализации оценивались в ходе одноцентровых исследований; было показано, что МСКТ и визуализация перфузии дают независимую прогностическую информацию. Однако данных крупных или многоцентровых исследований пока нет.

В таблице 3 показаны современные неинвазивные стресс-тесты, применяющиеся у больных ИБС.

В ФБГУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ при проведении исследований по оценке жизнеспособности миокарда установлена высокая точность и воспроизводимость нового гибридного метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) и синхронизированной ОФЭКТ/КТ с 99m-МИБИ в дифференциальной диагностике оглушенного, измененного и неповрежденного миокарда у больных ИБС.

Выявление жизнеспособного миокарда

Несмотря на развитие разных видов лечения, прогноз у больных с хронической ишемической систолической дисфункцией ЛЖ неблагоприятен. При выборе метода лечения следует ориентироваться на результаты неинва-

зивной оценки жизнеспособности миокарда у больных с плохой функцией ЛЖ. Для оценки жизнеспособности и прогнозирования клинических результатов реваскуляризации миокарда предлагались многочисленные методики визуализации, включая ПЭТ, ОЭКТ и стресс-ЭхоКГ с добутамином. В целом методики радионуклидной визуализации обладают высокой чувствительностью, тогда как методики, оценивающие сократительный резерв, обладают более низкой чувствительностью, но более высокой специфичностью. МРТ обладает высокой диагностической точностью при оценке трансмурального распространения рубца, но его способность в выявлении жизнеспособного миокарда и прогнозировании восстановления движения стенки не выше, чем у других методик визуализации [26]. Различия в результатах применения разных методик визуализации невелики, и, как правило, выбор той или иной методики основывается на ее доступности и опыте врача. Имеющиеся данные основываются в основном на наблюдательных исследованиях или метаанализах, за исключением двух рандомизированных клинических исследований ПЭТ-визуализации [27].

Несмотря на успешное развитие методов ангиографической диагностики ИБС и неинвазивных методов визуализации сердца, проба с физической нагрузкой остается одним из наиболее доступных методов скринингового обследования в диагностике ССЗ, стратификации риска, прогноза и оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и оценке эффективности антиишемической терапии

Больным с достаточно большим объемом дисфункционального, но жизнеспособного миокарда реваскуляризация миокарда, скорее всего, принесет пользу: у них может отмечаться улучшение региональной и общей сократительной функции, клинической симптоматики, способности к физической нагрузке и долгосрочного прогноза; тогда как у больных, не имеющих жизнеспособного миокарда, реваскуляризация не улучшает прогноза. Следует отметить, что при выборе метода диагностики ИБС необходимо принимать во внимание: 1) возможные осложнения самого исследования (табл. 4), 2) взвешивать риск, связанный: с выполнением физической нагрузки, введением контрастных средств, инвазивностью исследования, ионизирующим облучением, возможными последствиями несвоевременно диагностированного заболевания [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При диагностике ИБС современная технология не заменяет, а дополняет работу врача, обязанного тщательно собрать анамнез, произвести подробное физикальное исследование и установить тесный контакт с пациентом. Врачу нужно объективно проанализировать целесообразность применения того или иного функционального мето-

Таблица 3. Неинвазивные стресс-тесты в диагностике ИБС [22]

А. Функциональные тесты – ЭКГ и визуализирующие методы:

- проба на тредмиле с регистрацией ЭКГ,
- стресс-ЭхоКГ,
- миокардиальная перфузионная скintiграфия (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ),
- компьютерная магнитно-резонансная стресс-томография (КСМТ)

Б. Оценка коронарной анатомии:

- коронарная компьютерная томография (КТ),
- магнитно-резонансная коронарная томография (МРКТ),
- компьютерная томографическая ангиография (КТА),
- однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ),
- магнитно-резонансная коронарная ангиография (противопоказаниями к выполнению МРТ сердца является наличие у пациента клаустрофобии или присутствие в его организме инородных металлических объектов (электрокардиостимулятор).

В. Гибридные методики:

- ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРКТ
- Коронарная компьютерная томография (КТ) с оценкой фракционного резерва кровотока (ФРК).

Таблица 4. Определение степени риска для разных диагностических методов [4, 36]

Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой	Высокий риск Промежуточный риск Низкий риск	Смертность от ССЗ > 3% в год Смертность от ССЗ от 1 до 3% в год Смертность от ССЗ < 1% в год
Методы визуализации ишемии	Высокий риск Промежуточный риск Низкий риск	Площадь ишемии > 10% (>10% для ОФЭКТ; малочисленные количественные данные для МРТ сердца, вероятно, > 2/16 сегментов с новыми дефектами перфузии или > 3 сегментов с дисфункцией, вызванной добутамином; >3 сегментов ЛЖ по данным стресс-ЭхоКГ). Площадь ишемии от 1 до 10% или любая ишемия, менее выраженная, чем при высоком риске, по данным МРТ сердца или стресс-ЭхоКГ. Нет ишемии
КТА коронарных артерий*	Высокий риск Промежуточный риск Низкий риск	Значимые поражения из категории высокого риска (трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами ствола ЛКА и проксимальный стеноз передней МЖВ) Одно или несколько значимых поражений в одной или нескольких коронарных артериях (крупные артерии или в проксимальных отделах), но не из категории высокого риска Нормальные коронарные артерии или только бляшки

* Возможна переоценка наличия значимого многососудистого поражения по данным КТА коронарных артерий у пациентов с высокой или промежуточной предтестовой вероятностью (=50%) и/или тяжелым диффузным или локальным кальцинозом коронарных артерий; также следует рассмотреть проведение дополнительной нагрузочной пробы у пациентов без тяжелых симптомов перед проведением инвазивной коронарной ангиографии.
Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТА – компьютерная томографическая ангиография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

да у конкретного больного. Важно также решить, уместно ли применение тех или иных сложных методик в тех или иных обстоятельствах.

Результаты диагностического теста имеют значение только тогда, когда они изменяют степень вероятности какого-либо диагноза настолько, что это влечет за собой изменение лечебной тактики. Чем больше врач знает о больном (данные анамнеза, факторы риска и объективного обследования), тем меньше новой информации может дать нагрузочный тест.

Несмотря на успешное развитие методов ангиографической диагностики ИБС и неинвазивных методов визуализации сердца, *проба с физической нагрузкой* остается одним из наиболее доступных методов скринингового обследования в диагностике ССЗ, стратификации риска, прогноза и оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и оценке эффективности антиишемической терапии. Основным принципом проведения пробы с физической нагрузкой в современной практической кардиологии является провокация ишемии миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий, при которой потребность миокарда в кислороде не соответствует его доставке, с целью диагностики ИБС. Немаловажными достоинствами нагрузочных проб являются возможность их стандартизации и хорошая воспроизводимость. Пробы с ФН могут также быть полезными для оценки эффективности медикаментозного лечения или после реваскуляризации, оценки прогноза либо как вспомогательный метод при назначении режима физических упражнений после достижения контроля симптомов [28–31]. В связи с появлением новых и часто дорогих и сложных методик необходимо оценить значение соотношения их стоимости и эффективности. Возможно, нужные данные о пациенте целесообразнее было бы получить другим путем, используя более простую методику. Полученные с помощью сложных методик результаты должны служить основой для клинического вмешательства

в течение заболевания. В клинической практике диагностику и прогностическую оценку часто проводят одновременно, чем по отдельности, а многие диагностические исследования дают также и прогностическую информацию. Нормальные результаты функциональной визуализации связаны с хорошим прогнозом, тогда как документированная ишемия сопряжена с повышенным риском серьезных нежелательных событий. Долгосрочный прогноз стабильной ИБС зависит от многих факторов, таких как клинические и демографические показатели, функция ЛЖ, результаты нагрузочной пробы и оценки коронарной анатомии по данным ангиографических методов. Прогностические показатели пробы с ФН включают: толерантность к ФН, реакцию АД и индуцированную нагрузкой ишемию (клиническую и по ЭКГ). Толерантность к ФН можно измерить по максимальной длительности нагрузки, достигнутому максимальному числу метаболических эквивалентов (METs), достигнутой максимальной рабочей нагрузке (в ваттах), максимальным значениям ЧСС и двойного произведения (ЧСС × АД), индексу Дюка [1, 15, 29].

Максимальная толерантность к физической нагрузке – один из стабильных прогностических показателей, на нее как минимум частично влияет выраженность дисфункции ЛЖ в покое и объем дальнейшей дисфункции ЛЖ, вызванной нагрузкой. Однако на толерантность к ФН также влияют: возраст, пол, общее физическое состояние, сопутствующие заболевания и психологический статус.

Неинвазивное стресс-тестирование дает полезную информацию, дополняющую клинические данные. Выбор конкретного метода НТ должен быть основан на данных стандартной ЭКГ покоя, способности пациента выполнять нагрузку, доступных технологиях и опыте врача. Если пациент не способен выполнить НТ из-за физических ограничений, тяжелых обструктивных заболеваний легких, болезни периферических сосудов, выраженного ожирения, рекомендуется назначать фармакологические

внутривенные стресс-тесты с использованием визуализации миокарда.

У пациентов с нормальной ЭКГ при пробе с физической нагрузкой прогноз исключительно благоприятный. В связи с этим необходимо по возможности использовать менее затратную пробу на тредмиле для начальной стратификации риска событий. Лица с высоким риском событий должны быть направлены на инвазивную коронарную ангиографию [34–36]. В отличие от обычных ЭКГ-нагрузочных проб, стресс-ЭхоКГ может быть использован при исходно измененной ЭКГ (блокадах ножек пучка Гиса, гипертрофии левого желудочка, постинфарктных изменениях, влиянии медикаментозной терапии и др.), а также при получении сомнительных результатов нагрузочных проб. Стресс-ЭхоКГ необходимо проводить только в специально оборудованных лабораториях опытным кардиологом, прошедшим курс подготовки по данной методике.

Следует помнить, что во многих случаях, несмотря на применение современных неинвазивных методов диагностики, только коронароангиография может дать изображение всех коронарных артерий с временным и пространственным расширением, достаточным для планирования и проведения эндоваскулярных вмешательств и коронарного шунтирования.

Рекламирующие ту или иную технологию медицинские работники (врачи, научные сотрудники) или фирмы-изготовители часто преувеличивают ее достоинства и сферу применения. Прогнозы в отношении использования отдельных методик часто чересчур оптимистичны, а недостаткам, ограниченности их возможностей, большой цене, сложности эксплуатации и другим аспектам не уделяют должного внимания.

Прогресс современной медицины во многом обусловлен появлением новых методов диагностики, и поэтому правильная, точная и своевременная диагностика обеспечивает успех в лечении больного и в конечном итоге решает его судьбу.

Данные объективных методов обследования больного и конкретные клинические факты позволяют своевременно диагностировать ИБС. С этих позиций невозможно представить себе медицину без функциональных нагрузочных проб, стресс-эхокардиографии, сцинтиграфии миокарда, компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии и др. [32, 33, 37]. Эти методы не только облегчают выявление заболевания, но и меняют наши представления о распространенности и прогнозе ИБС.

Во многих случаях, несмотря на применение современных неинвазивных методов диагностики, только коронароангиография может дать изображение всех коронарных артерий с временным и пространственным расширением, достаточным для планирования и проведения эндоваскулярных вмешательств и коронарного шунтирования

КАГ без проведения функциональных проб редко бывает обоснованной, она показана только больным с вновь возникшими тяжелыми и неконтролируемыми симптомами. Индивидуальный подход при обследовании пациентов с ИБС, основанный на совокупности данных изучения анатомии коронарного русла и функционального состояния миокарда, может значительно улучшить исход и отдаленный результат лечения.

Определение методики, имеющей высокие показатели чувствительности, специфичности, оптимальные экономические показатели применения, удобство для пациента и минимальное влияние оператора на качество обследования, остаются предметом дальнейшего изучения [38–40].



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

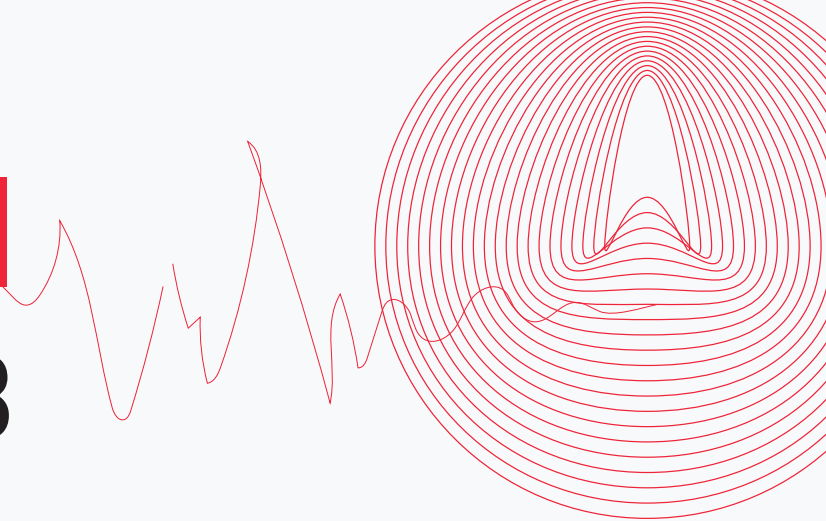
ЛИТЕРАТУРА

1. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М.: Изд-во ООО «ПатиСС», 2016, 310 с. / Lupanov V.P., Nuraliev E.Yu., Sergienko I.V. Functional stress tests in the diagnosis of coronary heart disease, assessing the risk of complications and prognosis. M.: The Publishing company ООО PatiSS, 2016, 310 p.
2. Vaidya GN. Application of exercise ECG stress test in the current high cost modern-era healthcare system. *Indian Heart J* 2017, 69: 551-555.
3. Frolicher VF, Myers J. Exercise and the heart. Fifth edition, Saunders. Elsevier, 2006, 525 p.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
5. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. Руководство по кардиологии в 4 томах. Под ред. акад. Е.И. Чазова. 2014, 2, 15: 571-612. (Sergienko V.B., Ansheles A.A. Radionuclide diagnosis in cardiology. Manual of cardiology, 4 volumes. Under the editorship of Akad. E.I. Chazova. 2014, vol 2, chap 15: 571-612.
6. Mieres JH. Review of the American Heart Associations guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Heart*, 2006, May, 92(suppl 3): 10-30.
7. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1101-1111.
8. Armstrong WF. Stress echocardiography introduction, history, and methods. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997, 39(6): 499-522.
9. Rocchi G, Fallani F, Bracchetti G et al. Non-invasive detection of coronary artery stenosis: a comparison among power-Doppler contrast echo, 99Tc-Sestamibi SPECT and echo wall-motion analysis. *Coron Artery Dis*, 2003, 14(3): 239-245.
10. Лупанов В.П. Современная стратегия, тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016, 15(1): 77-83. / Lupanov V.P. Modern strategy, management and outcomes for stable heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2016, 15(1): 77-83.
11. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.Н. Беленкова, С.К. Тернового. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007, 978 с. / Functional diagnostica M.: GEOTAR-MEDIA, 2007, p. 978.
12. Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В. и др. Субклинический атеросклероз как фак-

- тор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012, 2: 13-18. / Urazalina S.J., Semenova A.E., Sergienko I.V. et al. Subclinical atherosclerosis as cardiovascular events risk factor. *J Atherosclerosis and dyslipidemias*, 2012, 2: 13-18.
13. Рябыкина Г.В. Нагрузочные пробы в клинической практике. *Терапевт*, 2010, 11: 51-76. / Ryabykina G.V. Exercise tests in clinical practice. *Therapist*, 2010, 11: 51-70.
 14. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing! on the "real-world" accuracy of computed tomographic coronary angiography. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 1029-1031.
 15. Mark DB, Shaw L, Harrell FE et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1991, 325: 849-853.
 16. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломанный В.В., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*, 2012, VII(XIX), 2: 10-16. / Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomanyan, Sergienko V.B. Comparison of stress-test, single photon emission computed tomography, and coronary results in IHD patients. *Cardioweb*, 2012, VII(XIX), 2: 10-16.
 17. Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*, 2017, 19(1): 18-24. / Nikiforov V.S. Methods of cardiovascular imaging for the detection of ischemic heart. *Consilium medicum*, 2017, 19(1): 18-24.
 18. Балахонова Т.Б., Атьков О.Ю. Ультразвуковое исследование периферических артерий. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. акад. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб., доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015, 6: 126-131. / Proc. Cardiology: national leadership, 2-nd ed. revised. and ext. Ed. E. Shlyakhto. M.: GEOTAR-Media, 2015, Chapter 6: 126-131.
 19. Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В. и др. Сравнение диагностических возможностей стресс-ЭхоКГ и нагрузочной ЭКГ у больных с различной тяжестью поражения коронарного русла. *Кардиологический вестник*, 2015, X(2): 30-38. Elkanova M.M., Shitov V.N., Botvina U.V. et al. Comparison of the diagnostic capabilities of stress echocardiograms and exercise electrocardiograms in patients with different severity of coronary lesions. *Kardiologicheskij Vestnik*, 2005, 10(2): 30-38.
 20. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока. *Кардиология*, 2012, 8: 66-70. / Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A. N. (Ocenka trakcionnogo rezerva koronarnogo krvotora. *Kardiologija*, 2012, 8: 66-71.
 21. Саидова М.А., Митина И.Н. Ультразвуковые методы исследования сердца. Руководство по кардиологии в 4 т. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014, 2: 217-319. / Saidova MA, Mitina I.N. Ultrasonic methods of heart examination. Guide to Cardiology in 4 tons. Ed. E.I. Chazov. M.: Practice, 2014, vol. 2: 217-319.
 22. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1291-1300.
 23. Козленок А.В. Оптическая когерентная томография в кардиологической практике. Кардиология, национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто, 2-е изд., перераб., доп., 2015, 159 с. Kozlenok A.V. Optical coherence tomography in cardiology practice. Cardiology, national textbook. Ed. E. V. Shlyakhto, 2-e ed., EXT, 2015, p. 159
 24. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 176-184.
 25. Даренский Д.И., Жарова Е.А., Матчин Ю.Г. Инвазивные методы определения функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени выраженности. *Кардиологический вестник*, 2012, 2: 80-89. / Darensky D.I., Zharova E.A., Matchin Yu. G. Assessment functional significance of intermediate coronary stenoses by invasive methods. *Kardiologicheskij Vestnik*, 2012, 2: 80-89.
 26. Синицын В.Е., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в новом столетии. *Радиология-практика*, 2005, 4: 17-22. / Sinitsyn V.Ye, Ternovoy S.K. Magnetic resonance imaging of the heart in the new century. *Radiology-Practice*, 2005, 4: 17-22.
 27. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (Часть I). *Атеросклероз и дислипидемии*, 2010, 1: 8-14. / Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V. et al. Identification of patient at high cardiovascular risk: problems and possible solutions (Part 1). *J Atherosclerosis and dyslipidemias*, 2010, 1: 8-14.
 28. Лупанов В.П. Современные неинвазивные технологии в диагностике ишемической болезни сердца и оценке прогноза у женщин (научный обзор). *Терапевт*, 2017, 11: 33-43. / Lupanov V.P. Modern non-invasive technology in the diagnosis of ischemic heart disease and assessment of prognosis in women. *Therapist*, 2017, 11: 33-43.
 29. Воронина В.П., Киселева Н.В., Марцевич С.Ю. Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Часть I) 2015, 14(2): 80-86, (Часть II) там же – 14(3): 82-88, (Часть III) там же 14(6): 93-100. / Voronina V.P., Kiseleva N.V., Martsevich S.Yu. Exercise tests in cardiology: Past, Present and Future (Part I-III). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015, 14(2): 80-87, 2015, 14(3): 82-88, 2015, 14(6): 93-100.
 30. Pelbretton C, Balfour PCr, Gonzalez JF, Kramer ChM. Non-invasive assessment of low- and intermediate risk patients with chest pain. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2017, 27: 182-189.
 31. Chung SY, Lee KY, Chun EJ et al. Comparison of stress perfusion MRI and SPECT for detection of myocardial ischemia in patients with angiographically proven three-vessel coronary artery disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(2): 356-364.
 32. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. В кн. Кардиология: национальное руководство. 2-е изд., перераб., доп. (под ред. Е.В. Шляхто). М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015, 6: 95-103. / Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional stress tests in cardiology. Proc. Cardiology: national leadership, 2-nd ed. revised. and ext. (Ed. E. Shlyakhto). M.: GEOTAR-Media, 2015, 6: 95-103.
 33. Лупанов В.П. Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца (обзор). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 5: 106-115. / Lupanov V.P. Diagnostic and prognostic role of the modern instrumental methods for cardiovascular examination in patients with coronary heart disease (review). *Cardiovascular Therapie and Profilation*, 2011, 5: 106-115.
 34. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG et al. Is subendocardial ischemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J*, 2007, 28(13): 1554-1558.
 35. Карпова И.Е., Соболева Г.Р., Самойленко Л.Е., Карпов Ю.А. Современные методы диагностики ишемии миокарда у больных с кардиальным синдромом Х. *Кардиологический вестник*, 2017, VIII(XX), 2: 57-60. / Karpova I.E., Soboлева G.N., Samoilenko L.E., Karpov Yu.A. Advanced diagnostic method of Cardiac syndrom X. *Kardiologicheskij Vestnik*, 2017, VIII(XX), 2: 57-60.
 36. Европейские клинические рекомендации. Сборник рекомендаций Европейского общества кардиологов. М.: Изд-во «Силицей-Полиграф», 2014, Раздел V. Ишемическая болезнь сердца: 373-478. European clinical guidelines. Collection of recommendations of the European society of cardiology. M.: Publishing house «Silitseya-polygraph», 2014, Section V. Coronary heart disease: 373-478.
 37. Vrints CJ. Refined interpretation of exercise ECG testing: opportunities for a comeback in the era of expanding advanced cardiac imaging technologies. *Eur J Prev Cardiol*, 2016 oct, 23(15): 1628-1631.
 38. Pillikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. Sex differences in the performance of cardiac computed tomography compared with functional testing in evaluation stable chest pain: subanalysis of the multicenter randomized CRESCENT Trial (Calcium Imaging and Selective CT Angiography in Comparison to Functional Testing for Suspected Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(2): e005295.
 39. Marwan M, Ropers D, Pflederer N et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*, 2009, 95: 1056-1060.
 40. Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2016, 4: 5-13. / Sergienko V.B. Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis. *J Atherosclerosis and dyslipidemias*, 2016, 4: 5-13.
 41. Березина А.В. Кардиопульмональный нагрузочный тест. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. акад. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб., доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015, гл. 6: 126-131. / Proc. Cardiology: national leadership, 2-nd ed. revised. and ext. Ed. E. Shlyakhto. M.: GEOTAR-Media, 2015, Chapter 6: 159-162.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

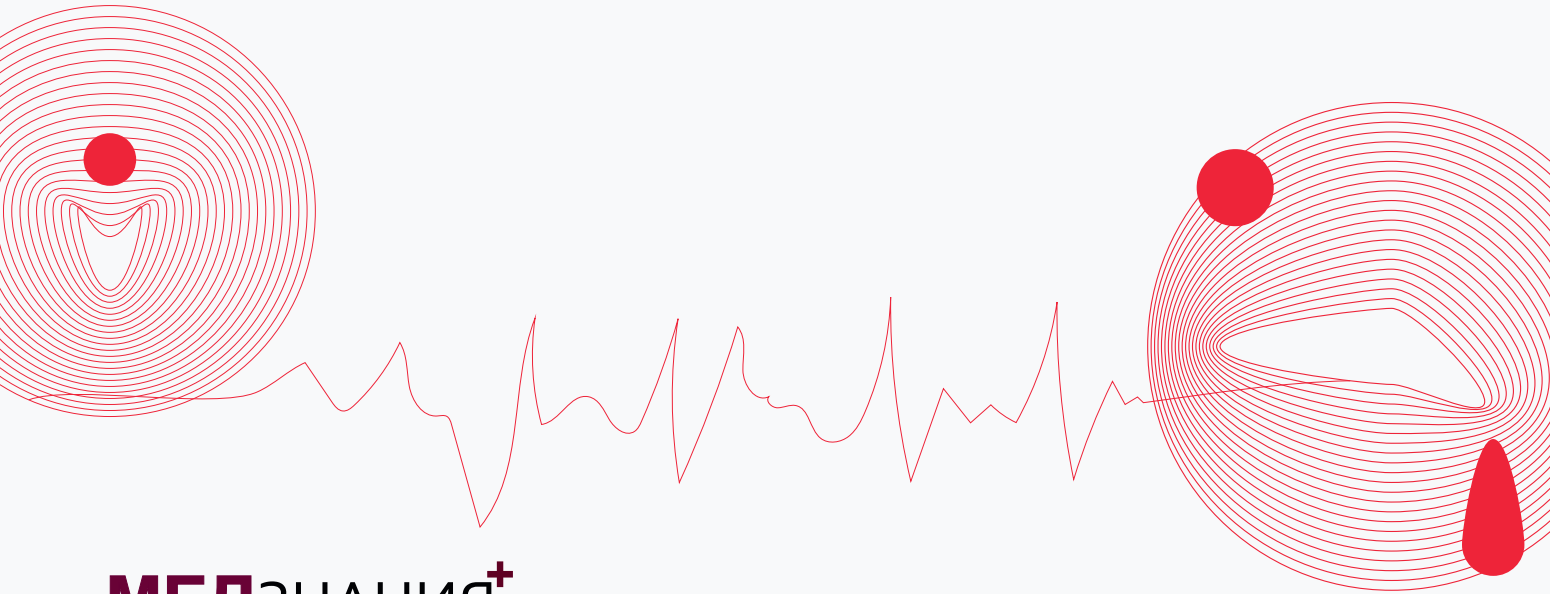
Лупанов Владимир Павлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва



14 ноября 2018

Научно-практическая конференция

**ПРАКТИЧЕСКИЕ
ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ.
ВЗГЛЯД 2018 ГОДА**



МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер. 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ

Реклама

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

И СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Принимая во внимание рост возраста пациентов с сердечной недостаточностью (СН), растет роль специфических подходов к их ведению, поскольку у пациентов этого возраста необходимо внимание к гериатрическим проблемам: снижению мобильности, множественным заболеваниям и когнитивным нарушениям. Старческая астения – синдром, отражающий снижение физиологического резерва организма и его уязвимость к воздействию различных стрессорных факторов. Старческая астения выявляется у 15–74% пациентов с СН, распространенность зависит от метода диагностики и изучаемой популяции. В представленном обзоре рассматривается влияние старческой астении, коморбидности и гериатрических синдромов на диагностику, лечение и исходы у пожилых пациентов с СН. Выявление старческой астении у пациентов с СН важно с клинической точки зрения, поскольку это состояние оказывает неблагоприятное влияние на течение СН и ассоциировано с большей частотой неотложной госпитализации и смертности. Физические упражнения могут улучшить мобильность, а введение сестринского наблюдения может способствовать повышению приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, старческая астения, саркопения.

Yu.V. KOTOVSKAYA, A.V. ROZANOV, D.H. KURASHEV, O.N. TKACHEVA

Russian Scientific and Clinical Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HEART FAILURE AND SENILE ASTHENIA SYNDROME

The role of specific approaches to the management of patients with heart failure (HF) increases steeply with increasing age, as the patients of this age need attention to geriatric problems: reduced mobility, multiple diseases and cognitive impairment. Senile asthenia is a syndrome that reflects a decline in physiological reserve and increased vulnerability to various stressors. Senile asthenia is detected in 15–74% of patients with heart failure, the prevalence depends on the method of diagnosis and the studied population. This review discusses the effects of senile asthenia, comorbidity and geriatric syndromes on diagnosis, treatment, and outcomes in elderly patients with heart failure. The detection of senile asthenia in patients with HF is important from a clinical point of view, since this condition has an adverse effect on the course of heart failure and is associated with a higher incidence of emergency hospitalization and mortality. Bodily exercises can improve mobility, and the introduction of nursing observation can enhance treatment adherence among patients.

Keywords: heart failure, senile asthenia, sarcopenia.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение численности пациентов пожилого возраста растет, и важный вклад в это вносит улучшение медицинской помощи. Как следствие, с возрастом растет частота сердечной недостаточности (СН). Пожилые люди (65 лет и старше) составляют более 80% популяции пациентов с СН [1–3].

Принимая во внимание растущий возраст пациентов с СН, необходимо уделять особое внимание их гериатрическому статусу, в частности, учитывать снижение мобильности, наличие множественных заболеваний и когнитивных нарушений. Все эти состояния значительно влияют на течение СН, ее лечение и прогноз пожилого человека [4–6].

Старческая астения – ассоциированный с возрастом синдром, отражающий снижение физиологического резерва организма [7]. Старческая астения чаще развивается у пациентов с СН, чем в общей популяции, и является независимым предиктором госпитализаций, в т. ч. экстренных, и смертности [8–10]. Объяснением этому может служить ассоциация старческой астении со снижением мобильности, падениями, полипрагмазией, коморбидностью, когнитивными нарушениями, мальнуртицией.

Другие синдромы, также связанные со старческой астенией, такие как кахексия и саркопения, также ассоциированы с плохим прогнозом. Ввиду высокой прогностической роли, выявление синдрома старческой астении чрезвычайно важно для пациентов с СН. Не менее важно и выявление пациентов с риском развития старческой астении ввиду того, что у них высока вероятность пользы раннего лечения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Старческая астения – гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента [7]. Это наиболее позднее определение старческой астении, которое основано на концеп-

ции ее многомерного и многофакторного происхождения, согласно которой старческая астения – это переходное состояние, зависящее от различных физических, психологических и социальных факторов, взаимодействие которых нарушает физиологический баланс.

Как правило, этот синдром развивается после 65 лет. Одно из первых определений синдрома старческой астении, до сих пор широко используемых в клинической практике, является определение, предложенное в 2001 г. L. Fried et al. [11]. Авторами был выделен «хрупкий» фенотип пожилого человека, который учитывает телосложение, статус питания, а также физический статус и моторику. Для пяти физических индикаторов: снижения массы тела, саркопении, недостаточности питания, низкого уровня физической активности и ограничения физических способностей – установлена роль факторов риска неблагоприятных исходов у «хрупких» пациентов [11].

Предложен ряд методов, позволяющих выявлять старческую астению и включающих клинические и инструментальные тесты, а также анкеты, заполняемые пациентами. Для российской популяции валидирована шкала «Возраст не помеха» (табл.) [12]. На консультацию к врачу-гериатру направляются пациенты, набравшие по шкале 5 и более баллов. Пациентам, набравшим 3–4 балла, для уточнения наличия синдрома старческой астении проводится краткая батарея тестов физической активности.

Отдельные измеряемые показатели, такие как скорость ходьбы, сила кисти при динамометрии, тест 6-минутной ходьбы, тест «встань и иди» с регистрацией времени, широко используются для скрининга «хрупкости». Краткая батарея тестов оценки физической активности (рис.) включает три теста, для которых наиболее надежно установлено прогностическое значение в отношении неблагоприятных исходов: оценку равновесия, скорость ходьбы на расстоянии 4 м и 5-кратный подъем со стула без помощи рук [13]. О наличии синдрома старческой астении свидетельствует результат 7 и менее баллов, о преастении – 8–9 баллов. Результат 10–12 баллов свидетельствует об отсутствии синдрома старческой астении и преастении.

Принимая во внимание растущий возраст пациентов с СН, необходимо уделять особое внимание их гериатрическому статусу, в частности, учитывать снижение мобильности, наличие множественных заболеваний и когнитивных нарушений

Индекс дефицитов (или индекс хрупкости) позволяет оценить тяжесть старческой астении путем верификации существующих биопсихосоциальных дефицитов и их накопления у пациента [14]. Под дефицитами понимаются различные нарушения состояния здоровья (симптомы, физические признаки, заболевания, утрата функций, отклонения в лабораторных тестах). Высокий индекс хрупкости (т. е. большое число выявленных дефицитов) является сильным предиктором смерти в течение 5 лет [14].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ассоциация между старческой астенией и сердечно-сосудистыми заболеваниями хорошо задокументирована, и эта взаимосвязь особенно сильна для СН. Распространенность старческой астении у пациентов с СН составляет от 15 до 74% в зависимости от популяции методов оценки [9, 10]. Так, в испанском исследовании в популяции пациентов с СН старческая астения оказалась наиболее распространенной среди пациентов 70 лет и старше, при этом среди относительно молодых (моложе 70 лет) пациентов с СН распространенность старческой астении оказалась около 30% [15].

Старческая астения чаще развивается у пациентов с СН, чем в общей популяции, и является независимым предиктором госпитализаций, в т. ч. экстренных, и смертности

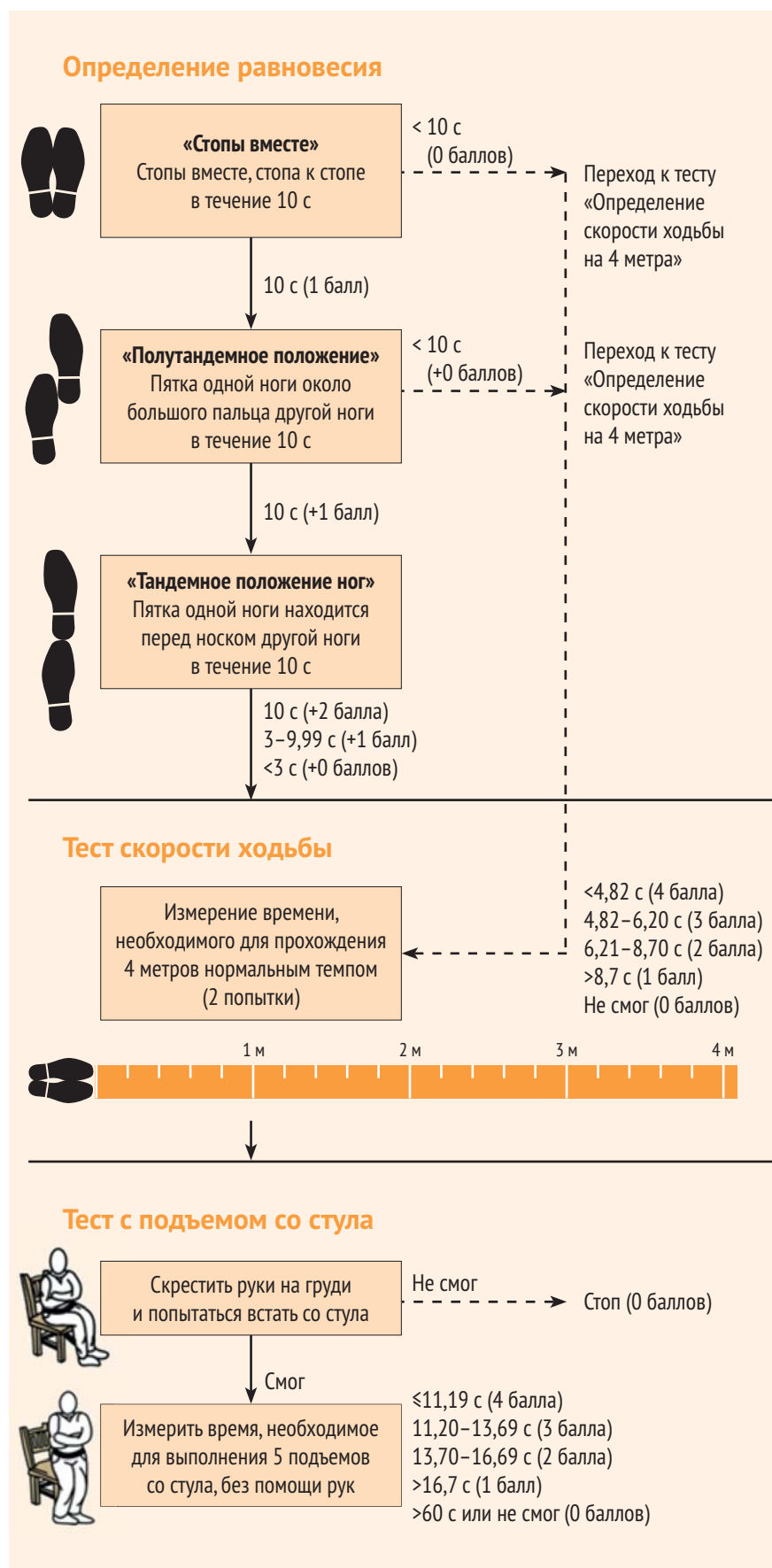
В проспективном исследовании [16] показано, что старческая астения является самостоятельным фактором риска развития СН у пожилых людей. Есть данные о том, что СН часто выявляется у пациентов со старческой астенией [17]: в когорте 5,201 человек старшего возраста распространенность СН была наибольшей у «хрупких» пациентов (14,0% vs. 4,6% в промежуточной группе vs. 1,8% у «нехрупких», $p < 0,001$). В наблюдательном исследовании у женщин [18] показано, что исходная распростра-

Таблица. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? (Вес)	Да/нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием Мочи?	Да/нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет)	Да/нет

Примечание. За каждый ответ «Да» начисляется 1 балл. Название опросника «ВоЗРАСТ Не ПоМеХа» подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В – вес, ЗР – зрение, С – слух, Т – травмы, Н – настроение, П – память, М – моча, Х – ходьба.

Рисунок. Краткая батарея тестов оценки физической активности



ненность СН была в 6–7 раз выше при наличии старческой астении, чем без таковой (3,5% vs. 0,6%, $p < 0,001$), но в отличие от ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), инсульта анамнез СН не был предиктором развития статуса «хрупкости» в ходе наблюдения.

Для пациентов с СН характерна частая госпитализация: по данным Medicare [19], каждый пятый пациент повторно госпитализируется в течение 30 дней после выписки и каждый третий – в течение 3 мес. При этом СН оказывается причиной только 37% повторных госпитализаций, которые в большинстве обусловлены иными, нежели СН, заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких, почечной недостаточностью, сахарными диабетом или депрессией [20]. Среди характеристик гериатрического статуса низкая скорость ходьбы и мышечная слабость являются независимыми предикторами госпитализации пациентов с СН [4].

Старческая астения является независимым предиктором смертности в популяции пациентов с СН. Причины этого многообразны: пациенты со старческой астенией характеризуются большей коморбидностью и принимают больше препаратов, у них чаще выявляются когнитивные нарушения, реже используются вазодилататоры и другие препараты, влияющие на прогноз [21]. Старческая астения может быть фактором, predisposing к повреждению миокарда ввиду снижения устойчивости к воздействию стрессовых факторов, включая ишемию миокарда, перегрузку давлением или объемом [6], и, как следствие, приводящим к более частой декомпенсации СН и госпитализациям [22].

ОБЩИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПУТИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Частое сочетание старческой астении и СН может быть следствием общих патофизиологических путей развития обоих состояний, которые включают процессы воспаления, метаболические и автономные нарушения.

Хорошо известно, что воспаление играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, включая СН. Более того, воспаление вовлечено и в патогенез старческой астении. Пациенты со старческой астенией имеют повышенные уровни маркеров воспаления: лейкоцитов, интерлейкина-6, С-реактивного белка, VIII фактора свертываемости крови, фибриногена, а также маркеров тромбообразования, например D-димера [23]. Повышенные концентрации маркеров воспаления, особенно фактора некроза опухоли-α и его растворимых рецепторов, приводят к снижению мышечной массы и силы, возможно, путем стимуляции процессов катаболизма в мышечных клетках [24].

Предложен ряд методов, позволяющих выявлять старческую астению и включающих клинические и инструментальные тесты, а также анкеты, заполняемые пациентами

Важные доказательства воспалительной природы старческой астении были получены в исследованиях Women's Health and Aging I и II (исследования женского здоровья и старения), в которых риск старческой астении увеличивался по мере увеличения числа сосуществующих воспалительных заболеваний и был максимален при наличии хотя бы трех из следующих состояний: сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, анемии, заболеваний легких, симптомов депрессии, сахарного диабета, заболеваний периферических артерий или ревматоидного артрита [25].

Другим связующим механизмом между старческой астенией и сердечно-сосудистыми заболеваниями может считаться дисфункция эндотелия.

Результаты Toledo Study for Healthy Aging [26] показали, что у «хрупких» пациентов имеет место нарушение функции эндотелия при оценке по уровню асимметричного диметиларгинина.

Как говорилось ранее, автономная дисфункция часто выявляется как при СН, так и при старческой астении. Вариабельность ритма сердца доказано нарушена у пациентов со старческой астенией [27]. Автономная дисфункция вносит вклад в снижение устойчивости к стрессовым воздействиям у «хрупких» пациентов.

САРКОПЕНИЯ, КАХЕКСИЯ И СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ

Саркопения – гериатрический синдром, характеризующийся утратой мышечной массы и мышечной силы, что, в свою очередь, приводит к зависимости от помощи окружающих и снижению качества жизни и даже смерти [28]. Европейская группа по саркопении у пациентов старшего возраста (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) [28] рекомендует использовать для диагностики саркопении оба признака – снижение мышечной массы и снижение мышечных функций и предлагает в зависимости от причины выделять первичную саркопению, которая развивается без иных причин, кроме старе-

ния, и вторичную, связанную с другими причинами. Саркопения выявляется более чем у половины людей старше 80 лет [29], при этом распространенность саркопении у лиц 60 лет и старше варьирует от 20 до 70%, чаще встречается у мужчин.

Саркопения является симптомом старческой астении и играет витальную роль в ее патофизиологии. Можно предполагать, что саркопения должна чаще встречаться у пациентов с ХСН. Однако в настоящее время нет убедительных данных в пользу этого предположения ввиду отсутствия простого и адекватного теста для диагностики саркопении. В исследовании ILSIRENTE [30], которое включало пациентов со старческой астенией, показана ассоциация этого состояния с повышением смертности. Другое исследование у пациентов с ХСН (SICA-HF) [31] показало, что пациенты с саркопенией страдают более далеко зашедшей СН.

Кахексия определяется как комплексный метаболический синдром, ассоциированный с основным заболеванием и характеризующийся утратой мышечной массы с или без потери жировой массы, и является независимым прогностически неблагоприятным фактором при СН [32, 33]. Кахексия наблюдается у 10–15% пациентов с СН и особенно вероятна при СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Смертность при ХСН и сердечной кахексии в 2–3 раза выше, чем у пациентов с ХСН без кахексии [34]. Кахексия является сильным неблагоприятным фактором риска смертности наряду с низким пиковым потреблением кислорода [35]. Важно, что многие клинические признаки кахексии: общая и мышечная слабость, саркопения и воспаление – наблюдаются и при старческой астении. Однако если снижение веса критично для диагностики кахексии, то оно не обязательно ассоциировано со старческой астенией.

В проспективном исследовании показано, что старческая астения является самостоятельным фактором риска развития СН у пожилых людей

Снижение мышечной массы может быть уравновешено увеличением жировой массы – этот феномен известен как саркопеническое ожирение. Если саркопения и ожирение в отдельности могут не модифицировать риск сердечно-сосудистых событий, то саркопеническое ожирение, диагностированное с учетом снижения мышечной силы, может быть ассоциировано с повышением этого риска [36].

СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНОСТЬ

Под коморбидностью понимают одновременное наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека. Не следует отождествлять старческую астению и высокую коморбидность. Среди 22630 пациентов старше 65 лет с СН 96% имеют хотя бы одно несердечно-сосу-

дистое сопутствующее заболевание, 70% – более трех, 40% – более 5 [20], при этом риск госпитализации возрастает по мере увеличения их числа.

Саркопения – гериатрический синдром, характеризующийся утратой мышечной массы и мышечной силы, что, в свою очередь, приводит к зависимости от помощи окружающих и снижению качества жизни и даже смерти

Распространенность несердечно-сосудистых коморбидностей у пациентов с СН высока [1], и у пациентов с СН с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка выше, чем у пациентов с СН со сниженной ФВ [37]. Более того, у пациентов с СН с сохранной ФВ с высокой общей нагрузкой на коморбидность выявляется большее количество заболеваний, не связанных с СН, чем у пациентов с СН со сниженной ФВ. Следует отметить, что существует перекрест между коморбидностью, инвалидизацией и гериатрическими синдромами, в т. ч. старческой астенией. При этом коморбидность, утрата автономности и старческая астения могут существовать сами по себе или быть причиной другого состояния.

До 82% «хрупких» пожилых людей могут иметь документированную коморбидность [38]. Существует множество сложных взаимосвязей между СН, коморбидностью и старческой астенией. Симптомы СН, такие как снижение функциональных способностей, одышка, слабость, могут ускорять утрату мышечной массы и силы, что приводит к саркопении, которая, в свою очередь, может стать компонентом старческой астении. Старческая астения и множественная коморбидность значительно затрудняют и задерживают диагностику СН у пожилых пациентов. Более того, эти состояния влияют на течение и лечение СН и могут повышать риск госпитализации и смертности.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Когнитивные нарушения часто встречаются у пожилых пациентов с СН – их распространенность оценивается на уровне 25% [4]. Несколько проспективных исследований установили отрицательное влияние когнитивных нарушений на выживаемость.

Предполагается существование двух основных механизмов взаимосвязи между СН и когнитивными нарушениями: интермиттирующая гипоперфузия головного мозга и микроэмболии мозговых сосудов [9]. Международная согласительная группа ввела первое определение состояния когнитивной хрупкости у пожилых пациентов [39].

Снижение когнитивных функций может рассматриваться как компонент старческой астении. Худшее когнитивное функционирование может ассоциироваться с удвоением риска смертности [39], что может быть следствием затрудненного распознавания симптомов заболе-

вания, низкой приверженности к терапевтическим вмешательствам и нездорового образа жизни у пациентов с когнитивными нарушениями [40].

Когнитивные нарушения могут значительно нарушать повседневную жизненную активность, что приводит к дальнейшему усугублению состояния пациента. У пациентов с когнитивными нарушениями повышается риск падений [7, 9, 41, 42]. По сравнению с другими популяциями пациенты с СН имеют более высокий риск когнитивных нарушений и падений [9]. Однако механизмы взаимосвязи между когнитивными нарушениями и падениями по-прежнему окончательно не установлены. Существуют предположения, что когнитивные нарушения повышают риск падений через нарушение ходьбы, походки, баланса [43, 44].

СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Клиническая оценка пожилого человека с СН является сложной задачей, поскольку симптомы и признаки СН (слабость, снижение переносимости физических нагрузок, одышка, периферические отеки) могут быть как следствием других заболеваний (например, заболеваний дыхательной системы, венозной недостаточности), так и собственно продвинутого возраста пациента [45, 46]. Слабость и снижение переносимости физических нагрузок часто наблюдаются у пожилых пациентов. Среди клинических симптомов ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка считаются наиболее ценными для распознавания СН [46]. Диагностика СН в старшем возрасте затрудняется и ограниченной возможностью выполнения диагностических тестов, в частности определения уровня натрий-уретического пептида, выполнения эхокардиографического и доплеровского исследования, магнитно-резонансного исследования, а также недооцененной распространенностью старческой астении у пациентов с СН с сохранной ФВ. Результатом становятся многочисленные сложности лечения этой группы пациентов.

Диагностика СН у пожилых пациентов требует объективных методов исследования. Предлагается следующий алгоритм действий. У пациентов с низкой клинической вероятностью СН на основании клинических симптомов, ЭКГ, рентгенографического исследования органов грудной клетки следует определить уровень натрий-уретического пептида. При низком уровне мозгового натрий-уретического пептида ($BNP < 100$ пг/мл или $NT-pro BNP < 400$ пг/мл) СН может быть исключена. В противном случае необходимо выполнение ЭхоКГ [47]. Следует отметить, что более низкие уровни натрий-уретических пептидов определены в качестве диагностически значимых в общем алгоритме диагностики СН ($BNP < 35$ пг/мл, $NT-proBNP < 125$ пг/мл) в современных международных и российских рекомендациях [1, 48].

Эхокардиографическое исследование играет важнейшую роль в диагностике СН и позволяет классифи-

цировать СН в зависимости от ФВ (со сниженной, промежуточной и сохранной). Сердечная недостаточность с сохранной ФВ типична для пациентов старших возрастных групп, особенно женщин, с длительным анамнезом АГ и других коморбидностей [1]. Эпидемиология СН с сохранной ФВ, а именно ее высокая распространенность у пациентов пожилого возраста с высокой коморбидностью, ставит закономерный вопрос об общих патогенетических путях этого состояния и синдрома старческой астении [46].

Трудности лечения пожилых пациентов со старческой астенией и СН ассоциированы с множественной коморбидностью и полипрагмазией, которая предрасполагает к высокой частоте нежелательных явлений, в т. ч. специфичных для гериатрической популяции. Другая важнейшая проблема состоит в том, что сложный и обычно запоздалый диагноз СН у «хрупких» пожилых пациентов приводит к задержке назначения лечения.

Считается, что пациенты со старческой астенией предрасположены к развитию нежелательных явлений при использовании блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (прежде всего, постуральной гипотонии и нарушению функции почек; при использовании бета-адреноблокаторов у них высока вероятность возникновения брадиаритмий; назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов ассоциировано с риском гиперкалиемии и нарушением функции почек, диуретиков – с недержанием мочи и электролитными нарушениями [46]. В результате такие пациенты не получают полноценной терапии по поводу СН, а назначаемые дозы препаратов обычно ниже рекомендуемых [46].

Другая причина, связанная с полипрагмазией и лимитирующая назначение адекватной терапии по поводу СН, – опасение нежелательных лекарственных взаимодействий с препаратами, используемыми для лечения сопутствующих состояний.

Если саркопения и ожирение в отдельности могут не модифицировать риск сердечно-сосудистых событий, то саркопеническое ожирение, диагностированное с учетом снижения мышечной силы, может быть ассоциировано с повышением этого риска

Полипрагмазия имеет место у 90% пожилого возраста, госпитализированных в связи с СН [46].

Среди факторов, которые затрудняют лечение «хрупких» пациентов, следует отметить и низкую приверженность к назначенному терапевтическому режиму, которая является следствием как когнитивных, так и физических нарушений. Если когнитивные нарушения влияют на понимание пациентом режима лечения, то физические проблемы ограничивают способность пожилого человека регулярно посещать врача, проходить необходимые лабораторные и инструментальные тесты, а также реабилитационные мероприятия [46].

Проблема приверженности к лечению критически важна для пациентов со старческой астенией и фибрилляцией предсердий, получающих терапию антикоагулянтами, поскольку неправильное использование этих препаратов может привести к жизнеугрожающим кровотечениям. В этом контексте перед назначением антикоагулянтов важна оценка когнитивного статуса, что рекомендуется современными консенсусными документами [49].

ПОЛИПРАГМАЗИЯ И ПАДЕНИЯ

Проблема падений у пожилых людей имеет огромное значение и не может не учитываться в ведении пациентов пожилого возраста с СН. Риск падений растет пропорционально количеству лекарственных препаратов, а наличие старческой астении предрасполагает к полипрагмазии [50]. Уменьшение полипрагмазии должно быть одной из целей работы мультидисциплинарной команды. Вмешательства, направленные на борьбу с полипрагмазией, должны включать комплексную гериатрическую оценку пожилого человека, образовательные мероприятия для пациентов, их родственников/опекунов и ухаживающих лиц.

ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Ведение пациентов со старческой астенией должно включать четыре ключевых компонента: физические упражнения (аэробные и силовые), обеспечение достаточного калоража пищи и потребления белка, прием витамина Д и уменьшение полипрагмазии [5].

Как упоминалось ранее, кахексия – важный прогностический фактор при СН. Несмотря на то что не существует установленных терапевтических вмешательств, направленных на сердечную кахексию, доступные данные указывают на благоприятный эффект нутритивной поддержки, физической активности, нейрогуморальной блокады [46]. Когнитивный тренинг также важен. Физическая активность – единственный путь профилактики утраты мышечной массы и силы. Участие пациентов с СН в программах физической реабилитации снижает количество госпитализаций [51]. Как кратко-, так и долгосрочные реабилитационные программы ассоциированы с улучшением качества жизни, связанного со здоровьем.

У пожилых пациентов с и без СН снижение уровня витамина Д ассоциировано с ограничением физической активности и высоким индексом хрупкости [52]. Назначение витамина Д оказывает положительный эффект на силу мышц и способность поддерживать равновесие, увеличивает дистанцию ходьбы и снижает риск падений [53].

Гериатрический статус должен быть принят во внимание при принятии терапевтических решений и планировании наблюдения пациента после выписки. Лечебная физкультура может улучшить мобильность пациента, а сестринское наблюдение и поддержка социальных служб

могут повысить приверженность к лечению пациентов с когнитивными нарушениями. Важно распознавание и коррекция депрессии, которая может проявляться характерными для старческой астении слабостью и утомляемостью и ассоциирована с ухудшением прогноза жизни пожилых пациентов с СН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление старческой астении имеет важнейшее значение для принятия терапевтических решений и стратификации по риску при лечении пациентов старшего возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные рекомендации по СН не включают оценку гериатрического статуса и ведение гериатрических синдромов, при этом у пациентов СН оценка гериатрического статуса должна производиться даже раньше оценки функции сердца.

Клиническое ведение пациентов должно принимать во внимание их функциональные способности, некардиальную коморбидность и стандартизованную гериатриче-

скую оценку (функциональный и когнитивный статус) с целью определения влияния этих факторов на прогноз пациента и его ответ на лечение.

По сравнению с другими популяциями пациенты с СН имеют более высокий риск когнитивных нарушений и падений

Выявление старческой астении у пациентов с СН крайне важно ввиду того, что она ухудшает течение СН, повышает риск декомпенсации СН, потребность в срочной госпитализации, повышает смертность этой категории больных. В целом пациенты с СН должны получать медицинскую помощь согласно существующим рекомендациям, при этом важна роль сестринской и социальной поддержки для обеспечения приверженности к лечению.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017, 18(1): 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. / Mareev VYu., Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL., Belenkov YuN, et al. Clinical practice guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost*. 2017, 18 (1): 3–40. doi: 10.18087 / rhfj.2017.1.2346.
2. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 133(4): 447–54. doi: 10.1161/ CIRC.0000000000000366.
3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*, 2016, (8): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. / Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what should be done. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2016, (8): 7–13. doi: 10.15829 / 1560-4071-2016-8-7-13.
4. Chaudhry SI, Wang Y, Gill TM, Krumholz HM. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 309–16.
5. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14: 392–7.
6. Afilaio J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 747–62.
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Остапенко В.С. Особенности клинических подходов к ведению пациентов со старческой астенией. *ПМЖ*, 2017, 25(25): 1823–1825. / Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Ostapenko VS. Features of clinical approaches to the management of patients with senile asthenia. *BC*, 2017, 25 (25): 1823–1825.
8. McNallan SM, Chamberlain AM, Gerber Y, Singh M, Kane RL, Weston SA, et al. Measuring frailty in heart failure: a community perspective. *Am Heart J*, 2013, 166: 768–74.
9. Uchmanowicz I, Łoboz-Rudnicka M, Szeląg P, Jankowska-Polańska B, Łoboz-Grudzień K. Frailty in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(3): 266–73. doi: 10.1007/s11897-014-0198-4.
10. Kleipool EE, Hoogendijk EO, Trappenburg MC, Handoko ML, Huisman M, Peters MJ, Muller M. Frailty in Older Adults with Cardiovascular Disease: Cause, Effect or Both? *Aging Dis*, 2018, 9(3): 489–497. doi: 10.14336/AD.2017.1125.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56: M146–56.
12. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и соавт. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*, 2017, 2: 236–242. / Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the senile asthenia syndrome questionnaire in outpatient practice. *Uspekhi Gerontologii*, 2017, 2: 236–242. http://www.eugms.org/news/read/article/374.html.
13. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62: 738–43.
14. Altimir S, Lupon J, Gonzalez B, Prats M, Parajon T, Urrutia A, et al. Sex and age differences in frailty in a heart failure population. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7: 798–802.
15. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J*, 2013, 166: 887–94.
16. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56: M158–66.
17. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 1321–30.
18. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1418–28.
19. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1226–33.
20. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 2333–41.
21. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35: 723–30.
22. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 2333–41.
23. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher

- inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64: 1183–9.
25. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 54: 9–15.
26. Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, Garcia-Garcia FJ, Amor-Andres MS, El Assar M, Rodriguez-Manas L. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. *Age*, 2013, 20: 20.
27. Varadhan R, Chaves PH, Lipsitz LA, Stein PK, Tian J, Windham BG, et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64: 682–7.
28. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 2010, 39: 412–23.
29. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*, 1998, 147: 755–63.
30. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from iSIRENTE study. *Age Ageing*, 2013, 42: 203–9.
31. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*, 2013, 34: 512–9.
32. Pureza V, Florea VG. Mechanisms for cachexia in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2013, 10: 307–14.
33. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*, 2008, 27: 793–9.
34. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, Paccagnella A, Ponikowski P, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr*, 2009, 28: 455–60.
35. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*, 1997, 349: 1050–3.
36. Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging*, 2009, 13: 460–6.
37. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 998–1005.
38. Wong CH, Weiss D, Sourial N, Karunanathan S, Quail JM, Wolfson C, et al. Frailty and its association with disability and comorbidity in a community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res*, 2010, 22: 54–62.
39. Kelaiddi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17: 726–34.
40. Nguyen HT, Black SA, Ray LA, Espino DV, Markides KS. Cognitive impairment and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51: 178–83.
41. Zuccala G, Marzetti E, Cesari M, Lo Monaco MR, Antonica L, Cocchi A, et al. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey. *Am J Med*, 2005, 118: 496–502.
42. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 440–9.
43. Laurence BD, Michel L. The Fall in Older Adults: Physical and Cognitive Problems. *Curr Aging Sci*, 2017, 10(3): 185–200.
44. Persad CC, Jones JL, Ashton-Miller JA, Alexander NB, Giordani B. Executive function and gait in older adults with cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63: 1350–5.
45. Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev*, 2012, 17: 581–8.
46. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Журнал Сердечная недостаточность*, 2018 (в печати). / Orlova YaA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, Kotovskaya YuV. Features of diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Opinion of the experts of the Heart Failure Association, the Russian Association of Gerontologists and Geriatrics and the Eurasian Association of Therapists. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost*, 2018 (in print).
47. Manzano L, Escobar C, Cleland JG, Flather M. Diagnosis of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 1097–103.
48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH van der MP AFMDR. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2129–200. doi: 10.1002/ehf.592.
49. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М., Комаров А.Л., Котовская Ю.В., Панченко Е.П., Плохова Е.В., Фролова Е.В., Явелов И.С. Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017, 16(3): 4–33. / Tkacheva ON, Runikhina NK, Vorobyova NM, Komarov AL, Kotovskaya YuV, Panchenko EP, Plokhova EV, Frolova EV, Yavelov IS. Antithrombotic therapy in elderly and senile age: formal consensus of experts. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2017, 16 (3): 4–33.
50. Сычев Д.А., Жучков А.В., Богова О.Т., Ильина Е.С. Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств. *Клиническая геронтология*, 2017, 23(3–4): 56–64. / Sychev DA, Zhuchkov AV, Bogova OT, Ilyina ES. Falls of elderly and senile patients: contribution of medicines. *Klinicheskaya Gerontologiya*, 2017, 23 (3–4): 56–64.
51. Орлова Я.А. Особенности физической реабилитации пожилых пациентов с ХСН. *Журнал сердечная недостаточность*, 2016, 17(5): 365–375. / Orlova YaA. Features of physical rehabilitation of elderly patients with CHF. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost*, 2016, 17 (5): 365–375.
52. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56: 454–61.
53. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 752–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Котовская Юлия Викторовна – д.м.н., профессор, обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Розанов Александр Владимирович – д.м.н., обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Курашев Джамал Хаджимурадович – обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

МИОКАРДИТ КАК ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Статья посвящена диагностике и ведению пациентов с миокардитом, а также его роли в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Определено место специфической терапии и подходы к лечению ХСН у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: миокардит, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, алгоритм лечения, иммунная терапия.

E.V. FILIPPOV, Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ryazan
MYOCARDITIS AS A CAUSE OF CHRONIC HEART FAILURE

The article is devoted to the diagnosis and management of patients with myocarditis, and its role in the development of chronic heart failure (CHF). It also determined the role of specific therapy and approaches to the treatment of CHF in patients with this pathology.

Keywords: myocarditis, chronic heart failure, angiotensin-converting enzyme inhibitors, fosinopril, treatment algorithm, immune therapy.

Миокардит как воспалительное заболевание миокарда, приводящее к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и/или внезапной сердечной смерти (ВСС), встречается довольно часто. Так, по данным аутопсий лиц в возрасте 20–51 год, миокардит был установлен в 4–12% случаев у лиц, умерших внезапно [1]. В сериях клинических случаев было выявлено, что данная патология занимает третье место как причина ВСС после гипертрофической кардиомиопатии и ишемической болезни сердца [2]. По данным Blauwet с соавт., 9,6% случаев необъяснимой ХСН связано с развитием у пациентов этого заболевания [3]. Исследование, оценивающее использование кодов Международной классификации болезней 9 пересмотра (МКБ-9) в Северной Америке, показало, что prevalence ХСН, связанной с миокардитом, составляет 0,5–4,0% от всех случаев ХСН (рис. 1). [4]. Анализ эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) на протяжении 1978–1995 гг. продемонстрировал частоту миокардита у этих пациен-

тов в различных центрах от 0,5 до 67,0% (в среднем – 10,3%) [5]. По данным исследователей, от 10 до 50% неишемических кардиомиопатий с длительностью симптомов менее 6 месяцев связаны с развитием данной патологии [5]. В детском регистре кардиомиопатий (U.S. children's cardiomyopathy registry) в 46% случаев причиной ДКМП был миокардит [6].

Наиболее частой причиной миокардита являются вирусы, которые приводят к первичному повреждению миокарда, что в свою очередь ведет к аутоиммунному миокардиальному повреждению и затем – к развитию ДКМП [7]. Однако, кроме вирусов, этиологическими факторами развития заболевания могут стать бактерии, кардиотоксины, различные факторы и медиаторы, к которым миокард имеет гиперчувствительность [7].

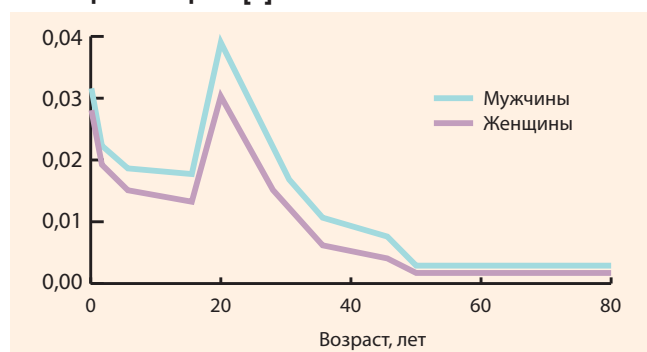
Ремоделирование миокарда у данной категории пациентов связано как с прямым повреждением кардиомиоцитов и клеток эндотелия вирусами, так и внутриклеточным воздействием агентов на сигнальные пути и структуры клеток, что приводит к гипертрофии и прямой гибели клеток. Также описана способность вирусов модифицировать цитоскелет кардиомиоцитов, вставочные диски и экспрессию десмина [8–10].

Наиболее надежным диагностическим тестом при миокардите является ЭМБ. Однако только при соблюдении правил ее проведения (биопсия минимум из 3 участков по 1–2 мм) возможно добиться приемлемой чувствительности метода – 50–79% [11]. На данный момент при исследовании биоптатов принято пользоваться далласскими критериями [12].

Следует помнить, что терапия заболевания во многом зависит от результатов ЭМБ. Показаниями к проведению диагностического исследования являются [7]:

■ ХСН длительностью менее 2 недель с нормальным или дилатированным ЛЖ и нарушением гемодинамики (уровень доказательности IB);

Рисунок 1. Превалентность ХСН, связанной с миокардитом в Северной Америке [4]



- ХСН длительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2–3-й степени или отсутствием ответа на стандартное лечение в течение 1–2 недель (уровень доказательности IB);
- ХСН длительностью более 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2–3-й степени или отсутствием ответа на стандартное лечение в течение 1–2 недель (уровень доказательности IIaC);
- ХСН, ассоциированная с ДКМП любой длительности, с наличием аллергической реакции и/или эозинофилией (уровень доказательности IIaC);
- ХСН с подозрением на антрациклиновую кардиомиопатию (уровень доказательности IIaC);
- ХСН с рестриктивной кардиомиопатией неясного генеза (уровень доказательности IIaC);
- кардиомиопатия неизвестного генеза у детей (уровень доказательности IIaC);
- ХСН длительностью более 2 недель с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, АВ-блокад 2–3-й степени и хорошим ответом на стандартное лечение в течение 1–2 недель (уровень доказательности IIbB);
- ХСН, связанная с изменениями сердца по типу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) неясного генеза, для исключения инфильтративных заболеваний миокарда (уровень доказательности IIbC);
- подозрение на аритмогенную дисплазию ПЖ (уровень доказательности IIbB);
- желудочковая аритмия неизвестного генеза (уровень доказательности IIbC);
- другие клинические ситуации, которые позволяют заподозрить миокардит (уровень доказательности IIbC).

Следует учитывать, что при проведении ЭМБ в 6% случаев могут возникать осложнения, из них в 0,1–0,5%

случаев такие серьезные, как перфорация и тампонада сердца [7].

Учитывая, что данный метод исследования не распространен в большинстве медицинских организаций страны, врачам приходится ориентироваться прежде всего на клинические проявления и критерии миокардита (табл.).

Миокардит может манифестировать следующими клиническими вариантами [7]:

- Клиника острого коронарного синдрома.
- Начало и прогрессирование сердечной недостаточности (от 2 недель до 3 месяцев) при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- ХСН (более 3 месяцев) при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Жизнеугрожающие аритмии при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Внезапная сердечная смерть при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Кардиогенный шок при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Тяжелые нарушения функции ЛЖ при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.

Миокардит следует подозревать всегда, когда у пациента есть необъяснимая ХСН. Симптомы заболевания часто появляются спустя 7–10 дней после перенесенной вирусной инфекции.

В диагностике важное место, кроме ЭМБ, принадлежит визуализирующим методам и биомаркерам миокардиального повреждения. Однако необходимо помнить, что даже нормальные значения тропонина Т, I, КФК и МВ-КФК не исключают диагноза «миокардит». Еще одним важным диагностическим методом является определение С-реактивного белка. Его повышение является неспецифическим маркером миокардита и может быть связано с целым рядом воспалительных заболеваний, в том числе и

Таблица. Критерии диагностики миокардита (адапт. из [13] с изм.)

Диагностическая категория	Критерии	Гистологическое подтверждение	Биомаркеры, ЭКГ, визуализация, согласующаяся с диагнозом миокардит	Необходимость терапии
Возможный субклинический острый миокардит	Подозрение на миокардиальное повреждение без кардиоваскулярных симптомов с наличием одного из следующих критериев: 1. Повышение биомаркеров миокардиального повреждения. 2. Изменения на ЭКГ, подтверждающие повреждение миокарда. 3. Дисфункция миокарда на ЭхоКГ или МРТ	Отсутствует	Требуется	Неизвестно
Возможный острый миокардит	Подозрение на миокардиальное повреждение с кардиоваскулярными симптомами и наличием одного из следующих критериев: 1. Повышение биомаркеров миокардиального повреждения. 2. Изменения на ЭКГ, подтверждающие повреждение миокарда. 3. Дисфункция миокарда на ЭхоКГ или МРТ	Отсутствует	Требуется	Соответственно клиническим симптомам
Определенный миокардит	Гистологическое или иммуногистологическое подтверждение миокардита	Имеется	Не требуется	Специфическое в соответствии с причиной (по данным ЭМБ)

Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

перикардитом. Повышенный титр антимиекардиальных антител также является неспецифическим маркером заболевания и может встречаться у здоровых лиц. Тем не менее его наличие ассоциируется с прогрессированием данной патологии [11].

ЭКГ и рентгенограмма органов грудной клетки показаны всем пациентам с миокардитом (уровень доказательности IC). ЭКГ позволяет выявить признаки повреждения миокарда, желудочковые аритмии, блокады и т. д. Рентгенограмма органов грудной клетки – признаки застоя, жидкость в плевральной полости, кардиомегалию и т. д. [7].

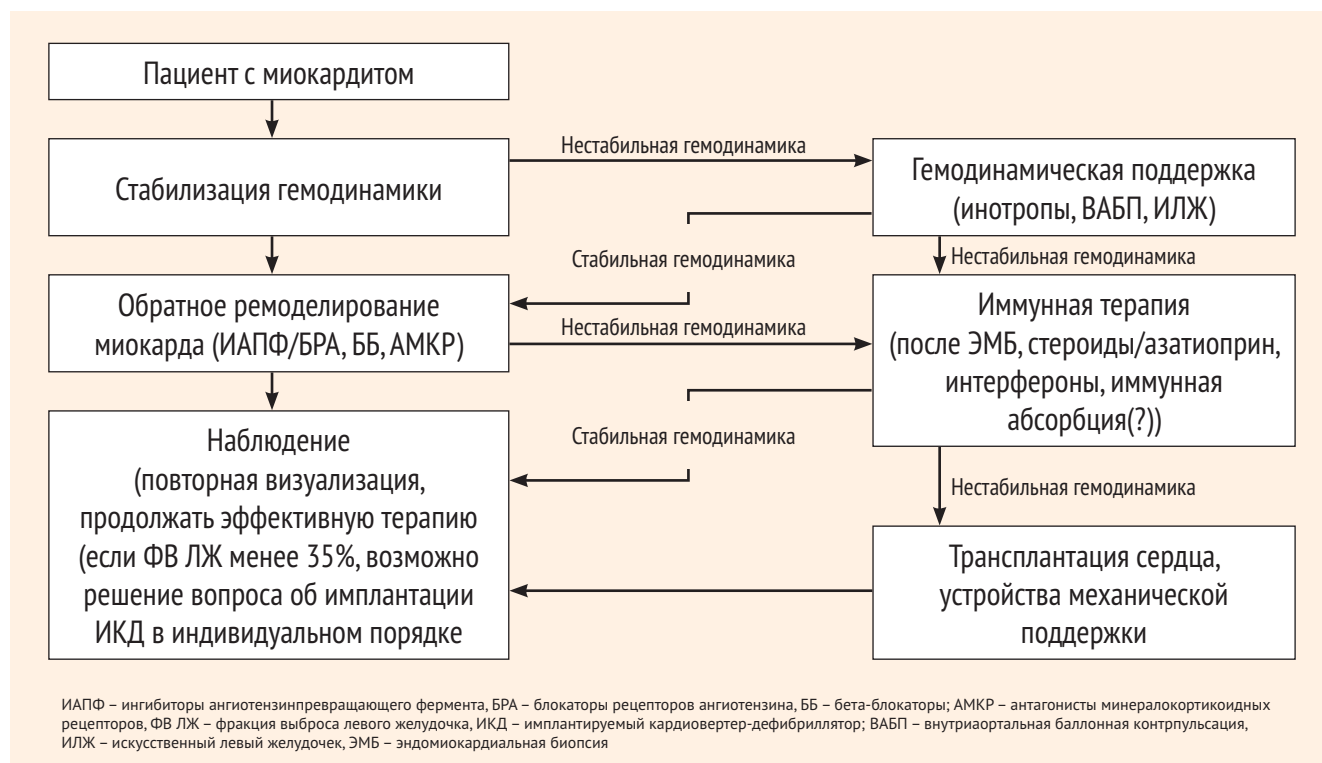
ЭхоКГ является основным методом скрининга миокардита. Исследования показывают, что около 70% пациентов с подтвержденным диагнозом имеют признаки дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [14–16]. Кроме диффузной гипокинезии, у пациента могут также выявляться зоны локальной акинезии и гипокинезии. Утолщение миокарда ЛЖ, его «мозаичность» развиваются за счет интерстициального отека и тоже могут быть признаком миокардита [7, 11].

Все пациенты с миокардитом должны быть госпитализированы. В основе терапии заболевания, учитывая высокую частоту развития ХСН, лежит лечение этого осложнения, а также поддерживающая терапия (рис. 2). Крайне важным у этих пациентов является ограничение физической активности из-за риска увеличения репликации вируса и ремоделирования миокарда. В дальнейшем при проведении реабилитационных мероприятий рекомендуется низкая-умеренная физическая активность и прекращение занятий спортом, по крайней мере на 6 месяцев [7].

При быстром прогрессировании сердечной недостаточности и/или нестабильной гемодинамике рекомендовано использование устройств механической поддержки (внутриаортальная баллонная контрпульсация, искусственный ЛЖ и т. д.), а также инотропных препаратов. Решение о трансплантации сердца не должно приниматься в острой фазе миокардита, т. к. в дальнейшем возможно быстрое восстановление функции миокарда и значительное улучшение состояния пациента [7, 11]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и/или электрокардиостимулятора может быть обсуждена у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями при отсутствии признаков активного миокардита. Временный наружный дефибриллятор может быть использован у пациентов с лимфоцитарным миокардитом и нестойкой желудочковой тахикардией с дальнейшим решением вопроса об ИКД [10]. Ранняя имплантация ИКД может быть обсуждена у пациентов с саркоидозом [10]. Как правило, в течение нескольких недель после разрешения острой фазы заболевания частота и выраженность аритмий значительно уменьшается.

Специфическая и иммунная терапия должны начинаться только после ЭМБ и зависят от морфологического варианта миокардита. Длительность и интенсивность данного вида терапии определяются также только после ЭМБ. Использование иммунной абсорбции и иммуноглобулинов у взрослых пациентов, согласно действующим рекомендациям, не показано (уровень доказательности III C) [7]. Назначение противовирусной терапии пациентам с герпетической и энтеровирусной инфекцией может

Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов с миокардитом (адапт. из [10] с изм.)



быть обсуждено (уровень доказательности IIbC) [7]. Следует отметить, что решение о специфической противовирусной терапии должно приниматься совместно с инфекционистом [7].

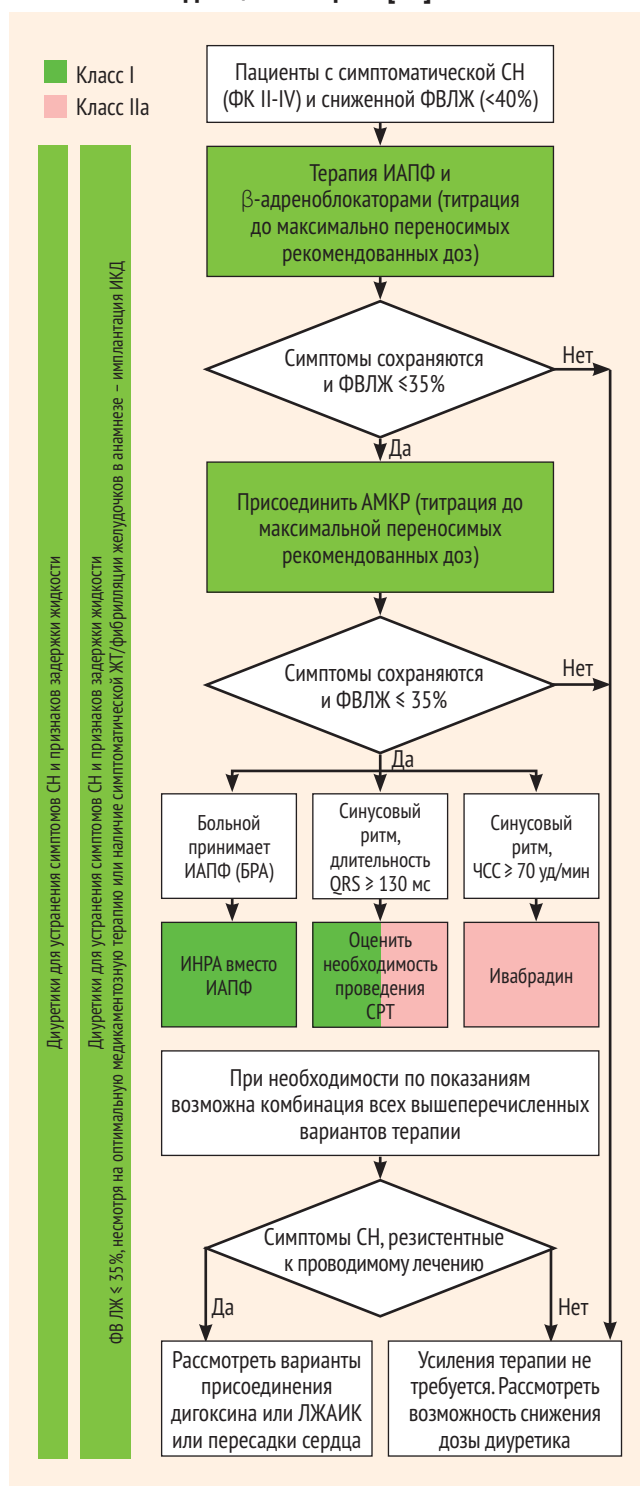
В исследовании TIMIC иммуносупрессивная терапия (преднизолоном, азатиоприном) у пациентов с воспалительной кардиомиопатией без признаков персистирования вирусной инфекции была эффективна и ассоциировалась с улучшением качества жизни и фракции выброса [17]. Однако она показана прежде всего пациентам с аутоиммунными формами миокардита (уровень доказательности IIaC) [7]. Отсутствие исследований данного вида терапии с такими конечными точками, как смертность и количество госпитализаций, в настоящее время ограничивает ее применение в общей популяции пациентов [10].

Не рекомендовано использование высоких доз дигоксина у пациентов с данной патологией (уровень доказательности IIIC). Кроме того, этот препарат противопоказан пациентам с вирусным миокардитом из-за риска развития желудочковых проаритмий и увеличения повреждения миокарда (уровень доказательности IIIC). Использование бета-блокаторов у пациентов с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью не рекомендовано (уровень доказательности IIIC) [7]. Нестероидные противовоспалительные средства противопоказаны при миокардите в связи с их способностью увеличивать повреждение и воспалительную реакцию в миокарде [11, 18].

Пациентам со стабильной ХСН рекомендована терапия согласно клиническим рекомендациям (рис. 3) [19]. Ключевым для пациентов с миокардитом является как можно более раннее назначение основной группы препаратов с целью снижения ремоделирования миокарда и прогрессирования заболевания до развития ДКМП. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) не только значительно снижает прогрессирование некроза, фиброза миокарда, но также способствует подавлению воспаления и аутоиммунного ответа [7, 20–22]. В лечении пациентов должны использоваться препараты, имеющие наибольшую доказательную базу (уровень доказательности IA) [19].

Препаратами, зарегистрированными к применению у пациентов с ХСН, являются: зофеноприл, каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл [19]. Среди всех препаратов следует отметить преимущество фозиноприла, поскольку он имеет 2 пути выведения (с мочой и желчью), что снижает риск кумуляции препарата при ХСН и ХБП [23]. Эффективность фозиноприла при ХСН была доказана в ряде исследований [24–29]. Так, в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FEST (Fosinopril Efficacy/Safety Trial) было включено 308 пациентов 2–3 ФК ХСН со средней фракцией выброса 26,5%, его продолжительность составила 12 недель [24]. Титрация исследуемого препарата проводилась с 10 до

Рисунок 3. Алгоритм ведения пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [19]



40 мг 1 раз в сутки. На фоне терапии фозиноприлом у пациентов снизилась потребность в диуретиках (8% против 20%, $p = 0,002$), количество госпитализаций (3% против 12%, $p = 0,002$), возросла переносимость физической нагрузки ($p = 0,008$) и уменьшились проявления ХСН (0,017) [24]. Данные другого исследования (Fosinopril Heart Failure Study) также показали, что продолжитель-

ность нагрузки на тредмиле достоверно увеличилась в группе фозиноприла на 28,4 с против плацебо ($p = 0,047$). Улучшение ФК ХСН отмечалось у 24% пациентов ($p = 0,003$) [26]. Еще одним достоинством фозиноприла является его способность положительно влиять на дисфункцию эндотелия [26]. Исследования также демонстрируют способность данного препарата в исследованиях на животных улучшать электрофизиологические характеристики миокарда и уменьшать его фиброз и ремоделирование [30–31]. Ретроспективный анализ национальной когорты пациентов с ХСН, использовавший метод псевдорандомизации и сопоставления групп по 47 параметрам, показал, что прием фозиноприла значимо снижал отношение рисков смерти по сравнению с каптоприлом (отношение рисков = 0,739, 95% доверительный интервал 0,686–0,797). Примечательно, что в этом анализе в группе эналаприла по сравнению с каптоприлом отношение рисков смерти составило (отношение рисков = 0,944, 95% доверительный интервал 0,675–1,320).

В настоящее время исследования влияния фозиноприла на конечные точки у пациентов с миокардитом не проводилось. Однако, исходя из результатов предыдущих исследований, можно предположить, что он будет эффективен у пациентов с данной патологией.

С целью снижения риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН пациентам рекомендовано назначение к ИАПФ/БРА бета-блокаторов (ББ) (уровень доказательности IA) [19]. Они благоприятно влияют на воспаление и способны стабилизировать миокард, снижая риск развития фатальной желудочковой аритмии [32].

АМКР рекомендуются всем больным ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, если сохраняются симптомы ХСН, несмотря на лечение ИАПФ и ББ, с целью снижения риска повторной госпитализации и смерти (уровень доказательности IA) [19]. В исследованиях доказана способность эплеренона и верошпирона уменьшать выраженность фиброза миокарда, что может благоприятно влиять на миокард пациентов с миокардитом [33–34].

Диуретики должны назначаться пациентам с застойной сердечной недостаточностью для снижения риска госпитализации (уровень доказательности IIaB) [19]. Небольшие исследования демонстрируют способность торасемида снижать уровень коллагена и терминального пептида проколлагена первого типа, что может приводить к замедлению прогрессирования миокардита к ДКМП [34–35].

В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент 56 лет был госпитализирован в кардиологическое отделение стационара с жалобами на одышку 3–4 ФК и повышение температуры до $37,5^\circ\text{C}$ в течение 6 дней. Одышка возникла через 2 недели после перенесенной энтеровирусной инфекции (диагностирована инфекционистом по клинической симптоматике), появилась внезапно и постепенно нарастала. Пациент лекарственные препараты не принимал, вызвал скорую медицинскую помощь и был госпитализирован.

На момент госпитализации у пациента АД = 90/60 мм рт. ст., ЧСС = 120 уд/мин, КФК – 593 Е/л (норма – 0–190 Е/л), МВ КФК – 49 Е/л (норма – 0–24 Е/л), тропонин – 1,1 нг/мл (норма – 0–0,001 нг/мл), СРБ – 39 мг/л (норма – 0–5 мг/л). Положительный тест на anti-CMV-IgG, отрицательный на anti-HSV-IgG, IgG к вирусу ЕСНО, IgG к вирусу Коксаки. На ЭКГ – фибрилляция предсердий с частой желудочковой экстрасистолой. ЭхоКГ в отделении реанимации: ЛП – 5,2 см (норма – до 3,6); КДР ЛЖ – 6,3 см (норма – до 5,5); КСР ЛЖ – 4,2 см (норма – до 3,6); ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 28%. Пациенту выставлен диагноз «острый вирусный миокардит, тяжелое течение». При обследовании данных за другой инфекционный процесс получено не было. Пациенту на фоне внутривенной инфузии допамина был назначен лазикс 60 мг, после стабилизации гемодинамики на вторые сутки дополнительно – фозиноприл 2,5 мг/сут с постепенной титрацией до 20 мг/сут, бисопролол – 2,5 мг/сут с постепенной титрацией до 5 мг/сут, спиронолактон – 50 мг/сут. На 4-е сутки пациент перешел с внутривенных диуретиков на торасемид 10 мг/сут. На фоне терапии в течение 10 суток одышка уменьшилась до 2 ФК, затем в течение 1 месяца до 1 ФК; температура нормализовалась, количество желудочковых аритмий значительно уменьшилось. Через 14 суток – ЭКГ – синусовый ритм, желудочковая эктопия отсутствует. ЭхоКГ: ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 44%. Был выписан с рекомендациями ограничить физическую активность, ЭхоКГ повторно каждые 3 месяца или чаще при ухудшении симптомов, фозиноприл 20 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, торасемид 5 мг/сут.

Через 3 месяца у пациента тест 6-минутной ходьбы 584 м, ЭхоКГ: ЛП – 4,1 см (норма – до 3,6); КДР ЛЖ – 5,6 см (норма – до 5,5); КСР ЛЖ – 3,8 см (норма – до 3,6); ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 49%. Через 9 месяцев после госпитализации: жалоб нет, тест 6-минутной ходьбы 578 м, ЭхоКГ: ЛП – 3,9 см (норма – до 3,6); КДР ЛЖ – 5,4 см (норма – до 5,5); КСР ЛЖ – 3,6 см (норма – до 3,6); ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 54%. Пациент продолжает прием фозиноприла 20 мг/сут и бисопролола 5 мг/сут.

Следует отметить, что такая же клиническая картина наблюдалась и у сына, также перенесшего 2 недели назад энтеровирусную инфекцию, однако он отказался от госпитализации и был госпитализирован в стационар только через 3 суток с диагнозом «острый миокардит, тяжелое течение, отек легких». Несмотря на проводимую терапию в течение суток, у него наступил летальный исход.

Данные наблюдения демонстрируют необходимость раннего выявления и начала терапии миокардита, а также возможность использования фозиноприла у данной категории пациентов.

Прогноз у пациентов с миокардитом обычно благоприятный и зависит от клинического и морфологического варианта заболевания, а также от раннего начала терапии. В сериях клинических случаев летальность при миокардите или миокаперикардите была от 0 до 21,4% [36]. Частота спонтанного выздоровления у данной группы пациентов достигает 57%, необходимость интенсивной терапии в первые 4 недели – 40% [37–39].

Будущие трансляционные исследования у пациентов с миокардитом направлены на поиск новых маркеров заболевания и мишеней терапии. В настоящее время изучается возможность использования клеточной терапии, направленной на регуляцию Т-лимфоцитов, что может снизить риск смерти при данной патологии [10].

Таким образом, ранняя диагностика и начало лечения заболевания в зависимости от клинического и морфологического варианта позволяют значительно снизить риск смерти и осложнений у пациентов с миокардитом. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Corsten M.F., Schroen B., Heymans S. Inflammation in Viral Myocarditis: Friend or Foe? *Trends Mol Med*, 2012, 18: 426-437.
- Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes: Practical challenges and diagnostic dilemmas. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1027-1032.
- Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52: 274-288.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 380: 2163-2170.
- Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1526-1532.
- Towbin JA, Lowbin AM, Colan S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006, 296: 1867-1871.
- Clinical guidelines, Myocarditis, 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/131>, date of last update: 10/08/2018 (Клинические рекомендации, Миокардиты, год утверждения: 2016. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/131>, дата последнего обновления: 10/08/2018).
- Kashimura T, Kodama M, Hotta Y, et al. Spatiotemporal changes of coxsackievirus and adenovirus receptor in rat hearts during post-natal development and in cultured cardiomyocytes of neonatal rat. *Virchows Arch*, 2004, 444: 283-292.
- Bültmann BD, Sotlar K, Klingel K. Parvovirus B19. *N Engl J Med*, 2004, 350(19): 2006-7.
- Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. Edited by DL Mann, DP Zipes, P Libby, RO Bonow, E Braunwald. 10th edition. 1943 p.
- Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Cardiology: national guidelines. Ed. Shlyakhto EV. 2nd ed., revised and additional. M.: GEOTAR-Media, 2015.
- 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21: 245-269.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*, 2012, 379: 738-745.
- Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*, 1988, 62(4): 285-291.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000, 342(15): 1077-1084.
- Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 227-232.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*, 2009, 30(16): 1995-2002.
- Meune C, Spaulding C, Mahé I, Lebon P, Bergmann JF. Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies. *Drug Saf*, 2003, 26(13): 975-981.
- Клинические рекомендации, Хроническая сердечная недостаточность, год утверждения: 2016. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>, дата последнего обновления: 10/08/2018. / Clinical guidelines, Chronic heart failure, 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>, date of last update: 10/08/2018.
- Godsel LM, Leon JS, Wang K, Fornek JL, Molteni A, Engman DM. Captopril prevents experimental autoimmune myocarditis. *J Immunol*, 2003, 171: 346-352.
- Reyes MP, Khatib R, Khatib G, Ho KL, Smith F, Kloner RA. Prolonged captopril therapy in murine viral myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 1998, 3: 43-50.
- Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, Wang K, Engman DM. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol*, 2008, 125: 85-93.
- Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(1): 23-31.
- Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J*, 1995, 16(12): 1892-1899.
- Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C. et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril. *Cardiovasc Res*, 1996, 32(6): 1148-1154.
- Brown EJ Jr, Chew PH, MacLean A et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. Fosinopril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol*, 1995, 75(8): 596-600.
- Zannad F, Chati Z, Guest M, Plat F. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. *Am Heart J*, 1998, 136(4 Pt 1): 672-680.
- Sharma S, Deitchman D, Eni JS et al. The hemodynamic effects of long-term ACE inhibition with fosinopril in patients with heart failure. Fosinopril Hemodynamics Study Group. *Am J Ther*, 1999, 6(4): 181-189.
- Shettigar U, Hare T, Gelperin K et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance, symptoms, and clinical outcomes in patients with decompensated heart failure. *Congest Heart Fail.*, 1999, 5(1): 27-34.
- Huang ZB, Deng CY, Lin MH, Yuan GY, Wu W. Fosinopril improves the electrophysiological characteristics of left ventricular hypertrophic myocardium in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387(11): 1037-1044.
- He BX, Yu GL, Liang XQ. Effects of losartan, fosinopril on myocardial fibrosis, angiotensin II and cardiac remodeling in hypertensive rats. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2001, 26(2): 118-120.
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*, 2008, 118: 639-648.
- Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, Takakura N, Inada H, Yoshida T, Hiroe M, Imanaka-Yoshida K. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49(5): 261-268.
- Lu Fang, Andrew J. Murphy, Anthony M. Dart. A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 186-192.
- Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, Yamaguchi K, Suzuki K, Kodama M, Aizawa Y. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(3): 649-59.
- Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(2): 193-201.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*, 2001, 85(5): 499-504.
- Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*, 2014, Oct 2, 144: w14010.
- Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(2): 178-87.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Рязанского ГМУ им. акад. И.П. Павлова

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го И 2-го ТИПА

В связи с высоким уровнем заболеваемости и распространенности сахарный диабет (СД) представляет актуальную проблему для научного сообщества, которая требует поиска новых способов лечения и профилактики осложнений. Имеющиеся подходы к коррекции гипергликемии не всегда способствуют достижению целевых показателей углеводного обмена. Цель. Изучение практики применения препарата Субетта в амбулаторных условиях у пациентов с СД 1 и СД 2. Материалы и методы. В программе участвовали 71 пациент с СД 1 и 289 пациентов с СД 2, уровнем HbA1c $\geq 7,0\%$, которые принимали Субетту в комплексной терапии диабета. Длительность программы составила 12 недель. Лабораторное обследование включало определение уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак. Результаты. Назначение препарата Субетта в комплексной терапии СД 1 и СД 2 способствовало значимому снижению уровня HbA1c с $9,2 \pm 1,85$ до $8,13 \pm 1,29$ ммоль/л и с $8,62 \pm 1,54$ до $7,49 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$), глюкозы плазмы натощак с $9,33$ до $7,65$ ммоль/л и с $9,25$ до $7,08$ ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$). Эффективность терапии высоко оценена пациентами и врачами. Применение Субетты не сопровождалось развитием гипогликемии и других нежелательных явлений. Заключение. В реальных клинических условиях применение нового отечественного антидиабетического препарата Субетта продемонстрировало значимое уменьшение уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак при отсутствии эпизодов гипогликемии у пациентов с СД 1 и СД 2.

Ключевые слова: сахарный диабет, макро- и микрососудистые осложнения, сахароснижающие препараты, Субетта.

S.V. VOROB'YEV, E.U. PETROVSKAYA, N.A. KUZ'MENKO, I.A. KHRIPUN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don

A NEW DRUG IN THE COMPLEX THERAPY OF DIABETES MELLITUS. POST-REGISTRATION EXPERIENCE IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

Diabetes mellitus (DM), due to its high incidence and prevalence, presents an urgent problem for the scientific community, which requires new ways of treating and preventing complications. Existing hypoglycemic treatment approaches do not always contribute to the achievement of glycaemic targets. **Objective.** Study of Subetta-based therapy for patients with DM 1 and DM 2 in real-life clinical practice. **Materials and methods.** The program involved 71 patients with DM 1 and 289 patients with DM 2, HbA1c $\geq 7.0\%$, who took Subetta in combination therapy of diabetes. The duration of the program was 12 weeks. The laboratory examination included the determination of the level of HbA1c, fasting plasma glucose. **Results.** The administration of Subetta in complex therapy of DM 1 and DM 2 led to a significant reduction in HbA1c from 9.2 ± 1.85 to 8.13 ± 1.29 mmol/L and from 8.62 ± 1.54 to 7.49 ± 1.1 mmol/L, respectively ($p < 0.0001$), reduction of fasting blood glucose from 9.33 to 7.65 mmol/L and from 9.25 to 7.08 mmol/L, respectively ($p < 0.0001$). The effectiveness of therapy is highly appreciated by patients and physicians. The use of Subetta was not accompanied by the development of hypoglycemia and other adverse effects. **Conclusion.** In real-life clinical practice, use of new locally developed antidiabetic drug Subetta demonstrated a significant decrease of HbA1c and fasting blood glucose, with no episodes of hypoglycemia in patients with DM 1 and DM 2.

Keywords: diabetes mellitus, macro- and microvascular complications, antidiabetic drugs, Subetta.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – глобальная медицинская проблема [1]. Количество больных диабетом составляет 412 млн, к 2040 г. ожидается увеличение числа до 642 млн, что приближается к численности Европы [2]. Заболевание приводит к значительным экономическим затратам. В настоящее время не менее 12% общемирового бюджета, выделяемого на здравоохранение, расходуется на лечение больных СД [3]. Число заболевших людей прогрессивно увеличивается: на одного пациента, умершего от диабета, приходится двое больных с впервые выявленным СД.

Опасность СД состоит в хронической гипергликемии с развитием макро- и микрососудистых осложнений. При повышении гликированного гемоглобина (HbA1c) до 9,5% поражение микрососудистого русла возрастает в 10 раз, а риск макрососудистого повреждения – в 2 раза.

Ведение пациентов с диабетом заключается в улучшении гликемического контроля, который уменьшает риск развития осложнений. Снижение HbA1c на 1% ассоциировано с уменьшением риска микрососудистых осложнений на 37%, инфаркта миокарда – на 14% [4, 5].

Индивидуальный подход к достижению целевого значения HbA1c без риска гипогликемии и без ущерба

для качества жизни больного – главная цель терапии диабета. Несмотря на большой арсенал препаратов для медикаментозного лечения, только 37–40% больных СД 2 типа достигают целевых показателей углеводного обмена.

Последние обновления рекомендаций Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association (ADA)) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Foundation for the Study of Diabetes (EASD)) считают основой лечения СД 2 типа коррекцию образа жизни (диетотерапия в сочетании с физической активностью) и применение метформина [6]. При неэффективности мероприятий коррекция гипергликемии происходит благодаря комбинации с другими группами сахароснижающих препаратов.

По данным Московского регистра больных СД 2 типа за 2015–2017 гг., на монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) находятся 54,0% пациентов, комбинацию из двух препаратов получают 40,8%, из трех – 3,2%. Более половины пациентов из обозначенных групп не достигают целевого уровня HbA_{1c}, что связано с опасениями врача и пациента в отношении риска развития гипогликемии, неадекватной оценкой антигипергликемического потенциала терапии, нарушением комплаентности и т. д. [7, 8].

Для достижения эффективного гликемического контроля используются рациональные комбинации сахароснижающих препаратов. При этом только каждый десятый пациент получает препарат нового класса [7].

В 2010 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился препарат Субетта (ООО «Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг»). Активными компонентами Субетты являются аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме (технологически обработанные сверхвысокие разведения) к С-концевому фрагменту бета-субъединицы инсулинового рецептора и эндотелиальной NO-синтазе. Релиз-активные формы антител не блокируют активность своих мишеней, а модифицируют ее, оказывая непосредственное воздействие на конформационные характеристики молекул-мишеней, и изменяют, в итоге, базовые характеристики лиганд-рецепторного взаимодействия [9, 10].

Опасность СД состоит в хронической гипергликемии с развитием макро- и микрососудистых осложнений. При повышении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 9,5% поражение микрососудистого русла возрастает в 10 раз, а риск макрососудистого повреждения – в 2 раза

В серии доклинических экспериментов показано, что Субетта активирует рецептор инсулина, как в присутствии, так и в отсутствии инсулина, активирует метаболизм инсулин-зависимой глюкозы, что проявляется антигипергликемическим эффектом без развития таких побочных эффектов как гипогликемия, ацидоз, повы-

шение массы тела, нарушения гемостаза, кроветворения [11–15].

Антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе повышают активность эндотелиальной NO-синтазы, способствуя увеличению уровня оксида азота (NO), обеспечивающего эндотелиопротективное действие, уменьшают сосудистый спазм, нормализуют уровень артериального давления и улучшают периферическую микроциркуляцию [16].

Количество больных диабетом составляет 412 млн, к 2040 г. ожидается увеличение числа до 642 млн, что приближается к численности Европы

Совместное применение компонентов в составе препарата Субетта приводит к синергическому влиянию на чувствительность соматических клеток к инсулину за счет неспецифической NO-зависимой активации внутриклеточной трансдукции сигнала от инсулинового рецептора, что повышает эффективность инсулинотерапии, стабилизирует применяемые дозы и снижает риск развития побочных эффектов [15].

В рамках изучения свойств лекарственных препаратов, назначаемых при диабете, действуют ограничения клинических исследований с «традиционным» дизайном. Основное из них – это терапевтическая интервенция, т. е. вмешательство в клиническую практику врача-исследователя путем регламентирования обследований, процедур и режимов лечения, которые зачастую далеки от реальных условий работы клинициста. Кроме того, интервенционные исследования предполагают отбор достаточно узкой популяции пациентов, лимитированной по возрасту, наличию сопутствующей патологии и другим признакам, что сужает возможности оценки эффективности и безопасности в общей популяции. Таким образом, нарушение гликемического контроля у пациентов с СД 1 и 2 типа, являющееся самой частой причиной обращения к эндокринологам и участковым терапевтам и характеризующееся назначением многокомпонентных схем терапии с недостаточно изученными лекарственными взаимодействиями, в том числе при самолечении пациентами, требует изучения лекарственных препаратов не только в рамках интервенционных исследований, но и в максимальном приближении к условиям реальной клинической практики. Такую возможность предоставляют наблюдательные программы – неинтервенционные исследования, вовлекающие значительное количество пациентов и оценивающие свойства какого-либо препарата при назначении его в условиях повседневной практики врача-клинициста.

В 2016–2017 гг. на территории Российской Федерации была проведена неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа изучения применения препарата Субетта в комплексном лечении пациентов с СД 1 и 2 типов в амбулаторных условиях, основные результаты которой изложены в настоящей статье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование представляло собой неинтервенционную ретроспективную наблюдательную программу.

Целью программы являлось изучение практики применения препарата Субетта в амбулаторных условиях у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа, получение дополнительных данных по эффективности и безопасности применения Субетты у пациентов с данными заболеваниями. Научную поддержку программы оказывала «Научно-производственная фирма «Материал Медика Холдинг».

Ретроспективный дизайн программы предполагал, что данные пациентов, наблюдавшихся у врача-исследователя до начала исследования и соответствующих критериям включения, переносились в индивидуальные регистрационные карты пациента, на основании которых в дальнейшем производился статистический анализ. В программу включались амбулаторные пациенты в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом СД 1 или СД 2 типа (согласно критериям ВОЗ, 1999–2006)¹ и уровнем HbA1c $\geq 7,0\%$, которые принимали препарат Субетта по 1 таблетке (за 30 минут до еды или через 30 минут после еды) 3 раза в день: пациенты с СД 1 типа – в составе комплексной терапии (инсулинотерапия + препарат Субетта), с СД 2 типа – также в составе комплексной терапии (сахароснижающий препарат $\pm$ инсулинотерапия + препарат Субетта).

Индивидуальный подход к достижению целевого значения HbA1c без риска гипогликемии и без ущерба для качества жизни больного – главная цель терапии диабета

Пациенты принимали препарат Субетта в течение 12 недель. В индивидуальную регистрационную карту (ИРК) вносились данные, которые включали уровень глюкозы плазмы натощак и HbA1c; оценивали эффективность терапии препаратом Субетта по 5-балльной шкале Ликерта. Пациенты отвечали на вопрос: Субетта эффективна в комплексной терапии пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа? Интерпретация результатов: 1 балл – «сильно не согласен», 2 балла – «в какой-то мере не согласен», 3 балла – «отношусь нейтрально», 4 балла – «в какой-то мере согласен», 5 баллов – «сильно согласен».

Условия проведения. Проведение наблюдательной программы было реализовано на базе медицинских организаций (клинических центров), осуществляющих амбулаторно-поликлиническую помощь и расположенных в Ростове-на-Дону и Ростовской области.

Продолжительность программы. Наблюдательная программа проводилась в период с ноября 2016 г. по февраль 2017 г.

Критериями эффективности являлись абсолютные значения и изменение уровня HbA1c у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа через 12 недель терапии, абсолютные значения и изменение глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа в процессе 12 недель лечения, эффективность применения препарата Субетта в терапии СД 1 типа и СД 2 типа по мнению врача и по мнению пациента (по данным 5-балльной шкалы Ликерта).

Оценка безопасности. Всем пациентам регистрировали частоту нежелательных явлений (НЯ), оценивали их характеристики, связь с приемом препарата. Самоконтроль глюкозы крови с регистрацией эпизодов гипогликемии проводился индивидуально каждым больным.

Этическая экспертиза. Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований.

Методы статистического анализа. Обработка данных и все статистические расчеты по данной программе проводились с использованием статистического пакета SAS-9.4. Анализ эффективности и безопасности терапии включал следующие статистические методы: 1) двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (факторы: Группа – 2 уровня; Визит – 3 или 2 уровня), включающий сравнение данных между исходным состоянием и через 2 недели, 6 недель и 12 недель; 2) построение 95% доверительных интервалов, что позволило доказать эффективность терапии, т. е. значимость положительных изменений, полученных на фоне лечения (по сравнению с исходным состоянием).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ

Характеристика участников программы

Всего в наблюдательную программу включено 360 пациентов: в группу с СД 1 типа – 71, в группу с СД 2 типа – 289, на основании данных которых проводили анализ эффективности и безопасности. Средний возраст пациентов составил $35,1 \pm 11,6$ лет в группе СД 1 типа, $58,0 \pm 9,7$ лет в группе СД 2 типа.

Основные результаты программы

Оценка эффективности

Лечение препаратом Субетта в комплексе с инсулинотерапией пациентов с СД 1 типа значительно изменяло уровень HbA1c ($p < 0,0001$) (табл. 1). Медиана изменения, свидетельствующая о наиболее часто встречающемся снижении HbA1c, составила $-1,5\%$.

Назначение препарата Субетта, совместно с комплексной терапией пациентам с СД 2 типа, способствовало значимому изменению уровня HbA1c ($p < 0,0001$) (табл. 2). Медиана изменения составила $-1,75\%$.

Глюкоза плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа снизилась от исходных $9,33$ ммоль/л до $8,51$ ммоль/л через 2 недели, до $7,95$ ммоль/л через 6 недель и до $7,65$ ммоль/л через 12 недель терапии Субеттой.

¹ Оформление диагноза соответствовало «Требованиям к формулировке диагноза при сахарном диабете», указанным в рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск». Сахарный диабет, 2011 (Приложение к журналу), №3; 2011:7-7.

Таблица 1. Абсолютные значения HbA1c у пациентов с СД 1 типа исходно и через 12 недель терапии

Неделя лечения	HbA1c у пациентов с СД 1 типа			p
	M	SE	SD	
Неделя 0	9,20	0,19	1,85	<0,0001
Неделя 12	8,13	0,198	1,29	

Примечание (здесь и далее): M – среднее значение, SE – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Абсолютные значения HbA1c у пациентов с СД 2 типа исходно и через 12 недель терапии

Неделя лечения	HbA1c у пациентов с СД 2 типа			p
	M	SE	SD	
Неделя 0	8,62	0,06	1,54	<0,0001
Неделя 12	7,49	0,07	1,1	

Таблица 3. Изменения глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа на различных этапах обследования

Этап лечения	Глюкоза плазмы натощак		p
	M	SE	
Неделя 6 vs Неделя 2	-0,56	0,34	0,09
Неделя 12 vs Неделя 2	-0,91	0,34	0,01
Неделя 12 vs Неделя 6	-0,30	0,34	0,34

В результате 12 недель лечения препаратом Субетта глюкоза плазмы натощак уменьшилась на 1,72 ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 1).

Попарные сравнения уровня глюкозы натощак на различных этапах лечения показали значимые различия между 12 и 2 неделями (табл. 3).

У пациентов с СД 2 типа произошло снижение глюкозы плазмы натощак от исходных 9,25 ммоль/л до

8,10 ммоль/л через 2 недели до 7,44 ммоль/л через 6 недель и до 7,08 ммоль/л через 12 недель лечения. Таким образом, глюкоза плазмы натощак через 12 недель терапии Субеттой снизилась на 1,99 ммоль/л ($p < 0,00001$) (рис. 2).

Снижение гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа происходило в течение всего периода лечения начиная с первых недель и продолжалось до окончания терапии. Попарные последовательные сравнения уровня глюкозы натощак на различных этапах лечения показали значимые различия между предыдущим и последующим визитами (табл. 4).

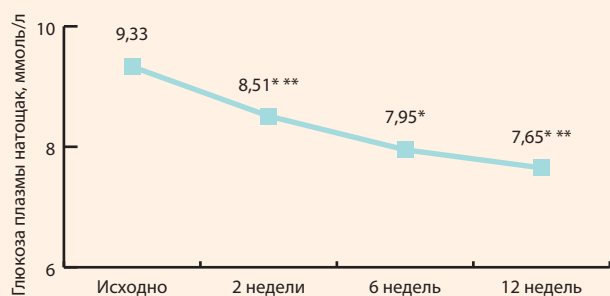
В соответствии с дизайном наблюдательной программы, по окончании 12 недель терапии Субеттой врачи и пациенты оценивали эффективность препарата в комплексной терапии СД 1 типа и СД 2 типа с помощью 5-балльной шкалы Ликерта. Во всех случаях оценки врачей составили от 4 до 5 баллов (табл. 5).

Таблица 4. Изменения глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа на различных этапах обследования

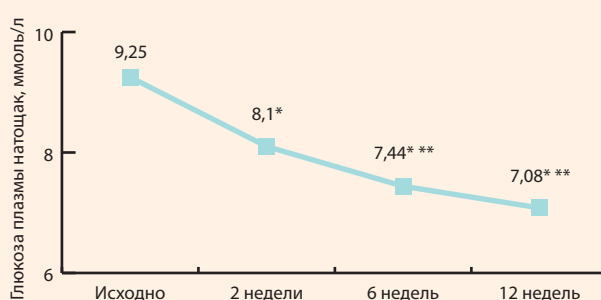
Этап лечения	Глюкоза плазмы натощак		p
	M	SE	
Неделя 6 vs Неделя 2	-0,58	0,14	<0,0001
Неделя 12 vs Неделя 2	-0,91	0,14	<0,0001
Неделя 12 vs Неделя 6	-0,33	0,14	0,022

Таблица 5. Эффективность применения препарата Субетта в терапии СД 1 и 2 типа, по мнению врачей (по данным 5-балльной шкалы Ликерта)

Нозология	Число проанализированных случаев лечения	M	SD
СД 1 типа	71	4,44	0,81
СД 2 типа	289	4,62	0,86

Рисунок 1. Динамика абсолютных значений глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа (ммоль/л)

Примечание: * $p < 0,0001$ по сравнению с исходом; ** $p < 0,05$ «6 недель» vs «2 недели», «12 недель» vs «2 недели».

Рисунок 2. Динамика абсолютных значений глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа (ммоль/л)

Примечание: * $p < 0,0001$ по сравнению с исходом; ** $p < 0,05$ «6 недель» vs «2 недели», «12 недель» vs «2 недели», «12 недель» vs «6 недель».

Оценка пациентов эффективности препарата Субетта была позитивной, наиболее высокие оценки дали лица с СД 2 типа, их средний балл составил 4,38, пациенты с СД 1 типа – 4,00 (табл. 6).

Таблица 6. Эффективность применения препарата Субетта в терапии СД 1 и 2 типа, по мнению пациентов (по данным 5-балльной шкалы Ликерта)

Нозология	Число проанализированных случаев лечения	M	SD
СД 1 типа	71	4,00	0,94
СД 2 типа	289	4,38	0,93

Оценка безопасности

При анализе данных наблюдательной программы получены сведения о НЯ, которые возникали у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа после применения исследуемой терапии.

Всего в течение периода лечения было зарегистрировано 71 НЯ у 40 пациентов, в том числе 12 НЯ у 9 пациентов с СД 1 типа и 59 НЯ у 31 больного с СД 2 типа.

В группе пациентов с СД 1 типа 10 (83,3%) НЯ были легкой степени, 2 (16,7%) – средней степени тяжести; в группе больных СД 2 типа – 47 (79,7%) и 12 (20,3%) соответственно. Причинно-следственная связь НЯ с исследуемым препаратом Субетта у пациентов с СД 1 типа, по мнению врачей-исследователей, отсутствовала ($n = 9$; 75,0%), была маловероятной ($n = 2$; 16,7%) или возможной ($n = 1$; 8,3%). Не зарегистрировано ни одного НЯ с определенной/достоверной связью с исследуемым препаратом. У пациентов с СД 2 типа причинно-следственная связь НЯ с исследуемым препаратом Субетта отсутствовала ($n = 46$; 77,9%), была маловероятной ($n = 11$; 18,6%) или возможной ($n = 2$; 3,5%).

В группах пациентов с СД 1 и 2 типа не было выявлено серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Важный компонент оценки безопасности препарата для лечения СД – изучение его влияния на уровень гликемии. Гипогликемия может повышать риск развития кардиоваскулярных событий, в том числе жизнеугрожающих (инсульта, инфаркта). В связи с этим в ходе исследования каждый пациент проводил мониторинг гликемии. Следует отметить, что в ходе исследования ни у одного пациента с диабетом не было случаев тяжелой гипогликемии.

Общая частота всех эпизодов гипогликемии (асимптоматические, симптоматические, ночные, дневные) через 12 недель терапии статистически значимо не изменилась по сравнению с исходным состоянием у пациентов с СД 1 и 2 типа (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Антидиабетические препараты в разной степени снижают уровень HbA1c: метформин – на 1,0–2,0%, тиазоли-

диндионы – на 0,5–1,4%, препараты сульфонилмочевин – на 1,0–2,0%, ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 – на 0,5–1,0%, агонисты рецепторов глюкагоноподобного рецептора 1 – на 0,8–1,8%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 – на 0,8–0,9% [17].

В неинтервенционной ретроспективной наблюдательной программе изучения применения препарата Субетта в комплексной терапии пациентов с СД 1 и СД 2 в амбулаторных условиях уровень HbA1c через 12 недель снизился с $9,2 \pm 1,85\%$ до $8,13 \pm 1,29\%$ и с $8,62 \pm 1,54\%$ до $7,49 \pm 1,1\%$ соответственно. Среднее снижение HbA1c в абсолютном выражении через 3 месяца терапии у пациентов с СД 1 типа составило 1,07%, у пациентов с СД 2 типа – 1,13%.

Уровень гликемии натощак через 3 месяца снизился в среднем с 9,33 до 7,65 ммоль/л у пациентов с СД 1 и с 9,25 до 7,08 ммоль/л у пациентов с СД 2 типа. Среднее снижение достигло 1,68 и 2,17 ммоль/л соответственно.

Эффективность применения препарата Субетта была оценена врачами и пациентами с СД 1 и 2 типа как высокая.

Ни одного эпизода тяжелой гипогликемии выявлено не было. Отмечен благоприятный профиль безопасности препарата Субетта. За 12 недель лечения не зарегистрировано ни одного НЯ с определенной связью с исследуемым препаратом. В группах пациентов с СД 1 и 2 типа не было выявлено СНЯ.

Результаты пострегистрационного опыта применения Субетты подтверждают данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях (ММН-SU-003, МЗ РФ №173 от 31.07.2012. NCT01868594; ММН-SU-004, МЗ РФ №147 от 31.07.2012. NCT01868646) эффективности и безопасности применения препарата в составе комплексной терапии пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа.

Терапевтическая активность Субетты у пациентов с СД 1 и 2 типа объясняется сенситизирующим влиянием препарата на инсулиновые рецепторы, что приводит к повышению их чувствительности к экзогенному и эндогенному инсулину.

Инсулинорезистентность, развивающаяся вследствие инсулинотерапии при СД 1 типа и являющаяся ведущим фактором формирования СД 2 типа, снижает чувствительность к заместительной терапии и требует коррекции доз инсулина или сахароснижающих препаратов. В ходе наблюдательной программы показано, что включение препарата Субетта в комплексную терапию пациентов с СД 1 и 2 позволяет преодолеть инсулинорезистентность.

Описанные эффекты препарата обусловлены модулирующим влиянием Субетты на С-концевой фрагмент бета-субъединицы инсулинового рецептора и эндотелиальную NO-синтазу, что обеспечивает воздействие на

Таблица 7. Частота всех эпизодов гипогликемии исходно и через 12 недель терапии у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа

Неделя лечения	Пациенты с СД 1 типа	p	Пациенты с СД 2 типа	p
Исходно	$0,2 \pm 0,5$	0,73	$0,0 \pm 0,0$	0,313
12 недель	$0,9 \pm 0,3$		$0,0 \pm 0,0$	

Резистентность к инсулину?

Новое решение известной проблемы!

Новый препарат с уникальным механизмом действия для лечения сахарного диабета в составе комплексной терапии

Работает на уровне рецепторов инсулина¹



Оказывает эндотелиопротективное действие¹



Повышает эффективность гипогликемической терапии¹



Снижает риск развития побочных эффектов инсулинотерапии¹



РУ ЛСР-007376/10

materia medica

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг».
127473, Россия, г. Москва,
3-й Самотечный пер., д. 9
Тел/факс: 8 (495) 684-43-33.
www.materiamedica.ru

Показания к применению: В составе комплексной терапии больных сахарным диабетом при наличии резистентности к инсулину. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. На один прием – 1 таблетка (держать во рту до полного растворения не во время приема пищи). Частота приема устанавливается врачом и может варьироваться от 2 до 4-х раз в сутки – в зависимости от степени компенсации диабета. **Побочное действие:** Возможны реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. РУ ЛСР-007376/10
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

разные звенья патогенеза диабета. Особенностью препарата Субетта и его клинических эффектов является возможность влияния на различные фармакологические мишени, что оказывается полезным в терапии СД.

Эндотелиопротективное действие второго компонента препарата имеет немаловажное значение в терапии, поскольку в свете современных знаний СД относится к «болезням эндотелия», а сосудистые осложнения являются главными причинами инвалидизации пациентов [17]. Эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с инсулинорезистентностью, провоцирует прогрессирование СД и его осложнений. Синергическое действие двух компонентов препарата Субетта, проявляющееся в позитивном влиянии на инсулинорезистентность и на дисфункцию эндотелия, что предотвращает прогрессирование микро- и макроангиопатий при СД, требует дальнейшего изучения и проведения рандомизирован-

ных клинических исследований эффективности и безопасности Субетты у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимая коррекция нарушений углеводного обмена с положительной динамикой глюкозы плазмы натощак на протяжении всех 12 недель комплексной терапии при отсутствии зарегистрированных эпизодов гипогликемии и благоприятном профиле безопасности позволяет рекомендовать долгосрочное применение препарата Субетта с целью повышения эффективности лечения и достижения гликемического контроля при диабете.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G. NATION study, diabetes research and clinical practice, 2016.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет. Федеральный регистр СД. 2017, 20(1): 13-41. / Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Diabetes mellitus. Federal register of DM. 2017, 20 (1): 13-41.
3. IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405-12.
5. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Type 2 diabetes and cardiovascular prevention: the dogmas disputed. *Endocrine*. 2017.
6. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *American Diabetes Association Diabetes Care Jan*, 2018, 41(1): 73-85. doi: 10.2337/dc18-S008.
7. Демидов Н.А., Аванесова Д.И., Андрияшина Е.Г., Капустина Л.А., Мишра О.А., Сафронова Т.Э., Дорофеева Л.Г., Анциферов М.Б. Структура медикаментозной терапии больных сахарным диабетом 2 типа по данным Московского регистра больных сахарным диабетом, 2017. / Demidov NA, Avanesova DI, Andriyashina EG, Kapustina LA, Mishra OA, Safronova TE, Dorofeeva LG, Antsiferov MB. The drug therapy pattern in patients with type 2 diabetes mellitus according to the Moscow register of diabetes mellitus, 2017.
8. Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А. Гликированный гемоглобин – основной параметр в контроле сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2008, 4: 36-39. / Misnikova IV, Dreval AV, Kovaleva YuA. Glycated hemoglobin is the main parameter for the management of diabetes mellitus. *Sakharniy Diabet*, 2008, 4: 36-39.
9. Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: Издательство РАМН. 2017, 48. / Epstein OI. Release-activity (a contemporary view of homeopathy and non-homeopathy). M.: RAMS Publishing House. 2017, 48.
10. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*, 2018, 10(4): 103. doi: 10.3390/sym10040103.
11. Bailbè D, Philippe E, Gorbunov E, Tarasov S, Epstein O, Portha B. The Novel Oral Drug Subetta Exerts an Antidiabetic Effect in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat: Comparison with Rosiglitazone. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 13(1): Article ID 763125. doi: 10.1155/2013/763125.
12. Gorbunov EA, Nicoll J, Myslivets AA, Kachaeva EV, Tarasov SA. Subetta Enhances Sensitivity of Human Muscle Cells to Insulin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, 159(4): 463-465.
13. Nicoll J, Gorbunov EA, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta Treatment Increases Adiponectin Secretion by Mature Human Adipocytes In Vitro. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 2013: 1-4.
14. Хейфец И.А., Спасов А.А., Воронкова М.П., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Изучение гипогликемической активности субетты и росиглитазона на модели стрептозототинового диабета у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, 153(1): 62-64. / Heifetz IA, Spasov AA, Voronkova MP, Dugina YuL, Epstein OI. The study of hypoglycemic activity of subetta and rosiglitazone using the streptozotocin-induced diabetic model in rats. *Bulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2012, 153 (1): 62-64.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t=ef769e67-8063-48a0-9e38-5e4f60e736c3. / Instruction leaflet for medical use of the medicinal product Subetta https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t=ef769e67-8063-48a0-9e38-5e4f60e736c3.
16. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н., Даниленко Л.М., Корокин М.В., Белоус А.С., Корокина Л.В., Малыхин В.А., Залозных Я.И., Брусник М.С., Жавберт Е.С. Сравнительное изучение потенциальных эндотелий протекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота. *Бюл. экпер. биол. и мед.*, 2009, 148(8): 154-157. / Pokrovskiy MV, Kochkarov VI, Pokrovskaya TG, Artyushkova EB, Pashin EN, Danilenko LM, Korokin MV, Belous AS, Korokina LV, Malykhin VA, Zaloznykh Yal, Brusnik MS, Zhavbert ES. Comparative study of potential endothelium-protectors and impaza in modelled nitric oxide deficiency. *Byull. Exper. Biol. i Med.* 2009, 148(8): 154-157.
17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 8-й выпуск, Москва, 2017. / Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, 8th edition, Moscow, 2017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Воробьев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий эндокринологическим отделением Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону
Петровская Екатерина Юрьевна – к.м.н., сотрудник эндокринологического отделения Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону
Кузьменко Наталия Александровна – к.м.н., сотрудник эндокринологического отделения Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону
Хрипун Ирина Алексеевна – к.м.н., доцент, сотрудник эндокринологического отделения Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

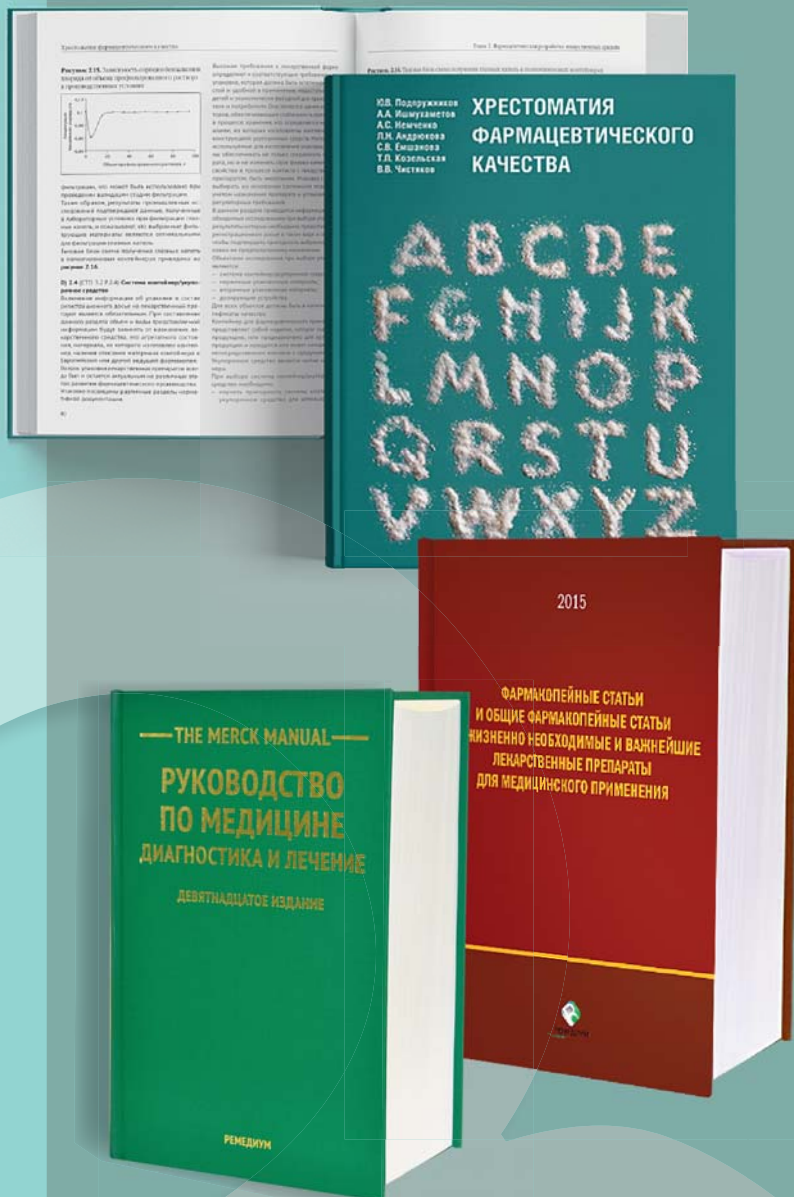
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТАУРИНА НА ТЕЧЕНИЕ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ

Цель – изучить влияние таурина в составе комплексной терапии больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), перенесших коронарную реваскуляризацию.

Материал и методы. Обследовано 53 пациента с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, которые были распределены в 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 больных, получавших, помимо базисной терапии, таурин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Во 2-ю группу ($n = 23$) – пациенты, которые получали только базисную терапию ИБС и СД. Оценивали индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ) и бедер (ОБ), а также физическую толерантность посредством велоэргометрии (ВЭМ) и теста 6-минутной ходьбы. Определяли показатели углеводного и липидного обменов, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR). **Результаты.** В конце 16-недельной терапии физическая толерантность по данным ВЭМ в 1-й группе возросла на 29,67% ($p < 0,01$), во 2-й группе – на 9,14% ($p > 0,05$). Дистанция при выполнении теста 6-минутной ходьбы достоверно увеличилась в обеих группах: на 34,37% и на 25,80% соответственно. У больных 1-й группы установлено значимое снижение ИМТ на 11,52%, постпрандиального уровня глюкозы на 19,38% ($p = 0,018$), инсулина на 18,90%, гликированного гемоглобина (HbA1c) на 13,21%, индекса HOMA-IR на 17,65%, триглицеридов (ТГ) на 14,14% ($p < 0,05$), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 16,05% ($p < 0,01$), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – на 27,75% и 16,52% соответственно. **Заключение.** Дополнение таурином стандартной терапии ИБС, ассоциированной с СД 2, у больных, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, оказывает позитивное влияние на показатели углеводного и липидного обменов, снижает массу тела, улучшает показатели физической работоспособности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, таурин.

A.V. SVAROVSKAYA, A.A. GARGANEEVA

Research Institute of cardiology, Tomsk national research medical center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

EVALUATION OF THE EFFECT OF TAURINE ON THE COURSE OF CORONARY ARTERY DISEASE ASSOCIATED WITH DIABETES OF THE 2ND TYPE, IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY REVASCULARIZATION

The aim was to study the effect of taurine in the complex therapy of patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus (DM2) who underwent coronary revascularization. **Material and methods.** Examined 53 patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes, after undergoing endovascular revascularization of the myocardium, which were distributed in 2 groups. The 1st group included 30 patients who received, in addition to basic therapy, taurine at a dose of 500 mg 2 times a day. In group 2 ($n = 23$) – patients who received only basic therapy of ischemic heart disease and diabetes. Body mass index, waist and hip volume, as well as physical tolerance by means of Bicycle ergometry and 6-minute walk test were evaluated. Indicators of carbohydrate and lipid metabolism were determined, insulin resistance index was calculated. **Results.** At the end of 16-week therapy, physical tolerance according to VEM in group 1 increased by 29.67% ($p < 0.01$), in group 2 by 9.14% ($p > 0.05$). The distance during the 6-minute walk test was significantly increased in both groups: by 34.37% and by 25.80%, respectively. Patients of group 1 had a significant decrease in BMI by 11.52%, postprandial glucose level by 19.38% ($p = 0.018$), insulin by 18.90%, glycated hemoglobin (HbA1c) by 13.21%, insulin resistance index by 17.65%, triglyceride by 14.14% ($p < 0.05$), low density lipoprotein cholesterol by 16.05% ($p < 0.01$), aspartate aminotransferases and alanine aminotransferases – by 27.75% and 16.52%, respectively. **Conclusion.** Supplement taurine standard therapy of coronary heart disease associated with type 2 diabetes mellitus, in patients who have undergone endovascular myocardial revascularization, has a positive effect on the performance of carbohydrate and lipid metabolism, reduces body weight, improves physical performance.

Keywords: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, taurine.

На протяжении последних десятилетий одной из главных проблем здравоохранения в экономически развитых странах и в России являются сердечно-сосудистые заболевания, которые занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста.

В структуре заболеваемости преобладают хронические заболевания, генез которых имеет преимущественно мультифакторный характер. Это обуславливает сложность диагностики, выбора первоочередной стратегии лечения, тактики ведения таких коморбидных больных и профилактики осложнений сочетанных заболеваний. Установлено, что коморбидность является независимым

фактором риска летального исхода и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни пациентов [1]. Вместе с тем в повседневной клинической практике ведение таких пациентов не всегда эффективно в первую очередь в связи с отсутствием в практическом здравоохранении «командной стратегии» по отношению к этим больным [2].

В настоящее время все больше внимания уделяется проблеме кардиометаболической коморбидности, в частности сочетанию ИБС и СД 2 типа [3].

Наиболее распространенной из сердечно-сосудистых заболеваний является ИБС, от осложнений которой ежегодно в мире умирает более 1 млн человек. В последние годы на различных стадиях и при различных клинических проявлениях ИБС – у пациентов с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ИМ), ишемической дисфункцией миокарда со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при многососудистом поражении коронарных артерий (КА), в том числе при СД, стали успешно применяться интервенционные методы лечения [4]. Но независимо от стратегии лечения у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, с большей вероятностью возникают неблагоприятные сердечно-сосудистые события, что обосновывает поиск новых стратегий лечения этой коморбидной патологии.

Будучи распространенным социально значимым заболеванием, СД является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также значительно отягощает их течение [4].

Несмотря на огромный прогресс в лечении СД 2 типа, применение все новых и новых групп сахароснижающих препаратов и их комбинаций, гиполипидемических и гипотензивных препаратов, достижение целевых уровней HbA1c остается трудной задачей. Продолжается научный поиск по созданию лекарственных препаратов, которые смогли бы не просто устранять симптомы и клинические проявления СД, но и активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы [5].

Одним из таких препаратов является таурин, спектр действия которого обусловлен его метаболической природой и регулирующим воздействием на внутриклеточное содержание Ca^{2+} [6].

Независимо от стратегии лечения у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, с большей вероятностью возникают неблагоприятные сердечно-сосудистые события, что обосновывает поиск новых стратегий лечения этой коморбидной патологии

Цель настоящего исследования – изучить влияние таурина в составе комплексной терапии больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, на физическую работоспособность, состояние углеводного и липидного обменов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 53 пациента с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, в возрасте от 48 до 55 лет (в среднем – $52,5 \pm 3,8$ лет) после перенесенной коронарной реваскуляризации посредством стентирования. В исследование не включались пациенты с неконтролируемой артериальной гипертонией, атриовентрикулярной блокадой II–III степени, а также с наличием гемодинамически значимых стенозов клапанов. Все пациенты, вошедшие в исследование, дали свое письменное информированное согласие на выполнение коронарной реваскуляризации посредством эндоваскулярного стентирования и дальнейшее проспективное наблюдение. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии.

Установлено, что коморбидность является независимым фактором риска летального исхода и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни пациентов

Все пациенты были распределены в 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 больных, получавших, помимо базисной терапии, таурин в дозе 500 мг 2 р/сут. Во 2-ю группу ($n = 23$) – пациенты, которые получали только базисную терапию ИБС и СД.

В течение 16 недель наблюдения все пациенты продолжали принимать антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию в предшествующих включению в исследование дозах во время всего периода наблюдения, и схемы текущей сердечно-сосудистой и сахароснижающей терапии не изменялись.

Пациентам проводили клинко-инструментальную оценку течения ИБС и СД 2 типа. Оценивали физическую толерантность посредством ВЭМ. Биохимические показатели определяли на полуавтоматическом анализаторе фирмы LabSystems FP-900 (Финляндия). Содержание в крови холестерина и триглицеридов оценивали ферментативным способом с использованием наборов фирмы Boehringer Mannheim. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Контролем являлись сыворотки Precinorm L, Precipath L той же фирмы. Контроль за эффективностью терапии осуществлялся по динамике физической толерантности по данным ВЭМ и теста 6-минутной ходьбы. В начале исследования и через 16 недель наблюдения оценивались масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ. Состояние углеводного обмена определяли по уровню HbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии. Для определения тканевой чувствительности к инсулину рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена при помощи компьютерной программы

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа (М ± SD)

Показатель	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 23	p
Пол (м/ж)	30/0	23/0	0,14
Возраст, годы	52,00 ± 4,50	53,00 ± 2,50	0,74
ИМТ, кг/м ²	33,16 ± 2,41	34,44 ± 2,25	0,17
Избыточная масса тела, абс. число (%)	5 (16,66)	13 (56,52)	0,002
Ожирение, абс. число (%)	23 (76,66)	8 (34,78)	<0,001
Стаж ИБС, годы	6,25 ± 3,75	23,75 ± 5,25	<0,001
Стаж СД, годы	5,75 ± 2,25	6,40 ± 3,80	0,36
Клиническая характеристика, абс. число (%)			
Стенокардия напряжения II ФК	19 (63,34)	16 (69,56)	0,68
Стенокардия напряжения III ФК	7 (23,33)	7 (30,44)	0,61
ФК ХСН (NYHA):			
II ФК	21 (70)	20 (86,95)	0,37
III ФК	9 (30)	3 (13,05)	0,07
Перенесенный ИМ, абс.число (%)	24 (80)	18 (78,26)	0,88
Повторный ИМ, абс.число (%)	4 (13,33)	1 (4,34)	0,16
Наличие АГ, абс.число (%)	30 (100)	23 (100)	0,21
Курение, абс.число (%)	24 (80)	18 (78,26)	0,49
Отягощенная наследственность, абс.число (%)	20 (66,66)	6 (26,08)	0,003
Креатинин, мкмоль/л	102,00 ± 8,75	97,35 ± 6,22	0,79
СКФ (СКД-EPi), мл/мин/1,73м ²	79,00 ± 7,58	75,00 ± 8,76	0,73
ТФН, Вт	57,95 ± 15,00	58,80 ± 10,00	0,24

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертония, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТФН – толерантность к физической нагрузке

STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При оценке статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, при сравнении показателей одной группы на разных этапах наблюдения – критерий Уилкоксона. Для определения различий частоты проявлений признаков в группах обследуемых больных рассчитывали показатель χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По основным клинико-демографическим параметрам статистически значимых различий между группами выявлено не было. Вместе с тем ожирением статистически

значимо ($p < 0,001$, $df = 1$, $\chi^2 - 12,524$) чаще страдали пациенты 1-й группы. Наследственность также чаще была отягощена у пациентов 1-й группы ($p < 0,003$, $df = 1$, $\chi^2 - 9,042$), а стаж ИБС статистически значимо ($p < 0,001$) был больше у пациентов 2-й группы (табл. 1).

В конце 16-недельной терапии физической толерантность по данным ВЭМ в 1-й группе возросла на 29,67% ($p < 0,01$), в то время как во 2-й группе – лишь на 9,14% ($p > 0,05$). По результатам теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция статистически значимо увеличилась в обеих группах: на 34,37% и на 25,80% соответственно.

В результате проведенной терапии в 1-й группе больных, получавших дополнительно к базовой терапии таурин, статистически значимо уменьшилось количество пациентов с более тяжелым III ФК ХСН, наряду с увеличением количества пациентов со II ФК сердечной недостаточности. Так, исходно в 1-й группе количество больных с ХСН II ФК (NYHA) составило 21 (70%), с III ФК – 9 (30%), во 2-й группе, соответственно, 20 (86,95%) и 3 (13,05%) пациента. Через 16 недель терапии в 1-й группе, по сравнению с исходными данными, статистически значимо увеличилось количество больных со II ФК – до 27 (90%) пациентов, в то время как частота встречаемости III ФК ХСН уменьшилась в 3 раза – до 10% (3 пациента). При этом во 2-й группе наметилась лишь тенденция к уменьшению ФК ХСН.

При включении в исследование всем пациентам были даны рекомендации по изменению образа жизни – ограничение употребления жиров, частое дробное питание, аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности. Положительная динамика ИМТ была зарегистрирована у всех пациентов. В результате лечения у больных 1-й группы установлено значительное снижение ИМТ на 11,52% ($p < 0,05$), отмечена тенденция к уменьшению ОТ. Во 2-й группе статистически значимых изменений обнаружено не было (табл. 2).

В результате проведенной терапии в 1-й группе больных, получавших дополнительно к базовой терапии таурин, статистически значимо уменьшилось количество пациентов с более тяжелым III ФК ХСН, наряду с увеличением количества пациентов со II ФК сердечной недостаточности

В обеих группах обследованных исходно и через 16 недель терапии показатели базальной глюкозы были в пределах нормальных значений. Постпрандиальный уровень глюкозы в 1-й группе статистически значимо уменьшился на 19,38% ($p < 0,01$), а инсулина – на 18,90% ($p < 0,05$). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), исходно повышенный в обеих группах, через 16 недель наблюдения снизился по своим средним значениям на 17,65% ($p < 0,05$) у пациентов 1-й группы. В этой же группе на фоне терапии таурином наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня HbA1c на 13,21%. Во 2-й

группе установлена лишь тенденция к снижению показателей углеводного обмена. Обнаружены значимые межгрупповые различия (табл. 3).

На фоне комбинированной терапии, включавшей таурин, через 16 недель наблюдения статистически значимо уменьшились показатели ТГ на 14,14% – с $2,05 \pm 0,77$ ммоль/л до $1,76 \pm 0,22$ ммоль/л ($p < 0,05$) и ХС ЛПНП на 16,05% – с $2,99 \pm 0,46$ ммоль/л до $2,51 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,01$). У больных 2-й группы показатели липидного спектра существенно не изменились (табл. 4).

При включении в состав комбинированной терапии таурина у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, наблюдалась положительная динамика показателей, отражающих функциональное состояние печени (табл. 5).

Через 16 недель приема таурина в составе комбинированной терапии отмечено статистически значимое

снижение активности АСТ и АЛТ – на 27,75% ($p < 0,01$) и 16,52% ($p < 0,05$), соответственно, против 5,14% и 8,12% ($p > 0,05$) во 2-й группе.

При анализе показателей, характеризующих функциональное состояние почек, обращает внимание существенное уменьшение к концу периода наблюдения средних значений креатинина крови у пациентов 1-й группы, получавших дополнительно к препаратам базисной терапии ИБС и СД 2 типа, таурин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность таурина в лечении больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Так, на фоне проводимой терапии с добавлением таурина отмечено увеличение ТФН и дис-

Таблица 2. Показатели ожирения у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатель	1 группа (n = 30)		Δ , %	2 группа (n = 23)		Δ , %
	исходно	через 16 нед		исходно	через 16 нед	
ИМТ, кг/м ²	$33,16 \pm 2,41$	$29,34 \pm 3,42^*$	-11,52	$34,44 \pm 2,25$	$32,91 \pm 3,48$	-4,44
ОТ, см	$99,87 \pm 3,59$	$94,14 \pm 3,49$	-5,73	$97,22 \pm 2,21$	$95,82 \pm 3,18$	-1,44
ОБ, см	$95,12 \pm 3,31$	$93,89 \pm 2,77$	-1,29	$96,24 \pm 5,19$	$95,76 \pm 4,72$	-0,49
ОТ/ОБ	$1,05 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,16$	-4,76	$0,98 \pm 0,11$	$1,00 \pm 0,19$	-0,99

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, * – $p < 0,05$

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатель	1 группа (n = 30)		Δ , %	2 группа (n = 23)		Δ , %
	исходно	через 16 нед		исходно	через 16 нед	
Глюкоза базальная, ммоль/л	$6,50 \pm 0,94$	$6,60 \pm 0,64$	+1,53	$6,00 \pm 0,49$	$5,95 \pm 0,28$	-0,83
Глюкоза постприандиальная, ммоль/л	$9,80 \pm 0,87$	$7,90 \pm 0,36^{**}$	-19,38	$8,70 \pm 0,86$	$7,86 \pm 0,42^{\#}$	-9,65
Инсулин, мкЕд/мл	$22,77 \pm 3,31$	$18,46 \pm 2,77^*$	-18,90	$16,10 \pm 5,19$	$14,93 \pm 4,72^{\#}$	-7,26
НОМА-IR, усл. ед.	$6,57 \pm 0,62$	$5,41 \pm 0,76^*$	-17,65	$4,29 \pm 0,91$	$3,95 \pm 0,39$	-7,92
HbA1c, %	$6,80 \pm 1,02$	$5,90 \pm 0,95^*$	-13,21	$6,20 \pm 0,97$	$6,00 \pm 0,64^{\#}$	-3,20

Примечание: НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HbA1c – гликированный гемоглобин, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ внутригрупповые различия, # – $p < 0,05$ межгрупповые различия

Таблица 4. Показатели липидного спектра у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатель	1 группа (n = 30)		Δ , %	2 группа (n = 23)		Δ , %
	исходно	через 16 нед		исходно	через 16 нед	
ОХС, ммоль/л	$4,98 \pm 0,54$	$4,79 \pm 0,71$	-3,81	$5,61 \pm 0,32$	$5,43 \pm 0,42$	-3,21
ТГ, ммоль/л	$2,05 \pm 0,77$	$1,76 \pm 0,22^*$	-14,14	$1,98 \pm 0,43$	$1,86 \pm 0,33$	-6,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,99 \pm 0,46$	$2,51 \pm 0,19^{**}$	-16,05	$2,73 \pm 0,75$	$2,62 \pm 0,56$	-4,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,13 \pm 0,15$	$1,12 \pm 0,36$	-0,88	$0,98 \pm 0,41$	$1,00 \pm 0,39$	+2,04

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ внутригрупповые различия.

Таблица 5. Динамика биохимических показателей у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатель	1 группа (n = 30)		Δ, %	2 группа (n = 23)		Δ, %
	исходно	через 16 нед		исходно	через 16 нед	
Билирубин, мкмоль/л	16,26 ± 4,16	14,15 ± 3,48*	-12,97	12,84 ± 3,85	11,97 ± 2,46	-6,77
АЛТ, ед/л	26,81 ± 7,49	19,37 ± 5,28**	-27,75	29,33 ± 4,96	27,82 ± 7,13#	-5,14
АСТ, ед/л	21,67 ± 5,42	18,09 ± 3,71*	-16,52	26,08 ± 6,15	23,96 ± 4,45	-8,12
Креатинин, мкмоль/л	102,00 ± 8,75	88,23 ± 5,73*	-13,50	97,35 ± 6,22	95,14 ± 7,18#	-2,27

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, * – p<0,05, ** – p<0,01 внутригрупповые различия, # – p<0,05 межгрупповые различия

танции ходьбы по данным ТШХ. Полученные результаты согласуются с данными других авторов. В настоящее время установлено участие таурина в целом ряде физиологических процессов, в частности показано его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [8, 9], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [10]. Известно, что фармакологические концентрации таурина противодействуют патологическим процессам, которые наблюдаются в комбинации окисленных липидов и гипергликемии [7].

Представляют интерес изменения параметров углеводного обмена, зарегистрированные у пациентов, принимавших таурин. Как известно, постпрандиальная гипергликемия является главной причиной истощения β-клеток островков Лангерганса, повышения HbA1c и прогрессирования СД. Учитывая данный факт, можно предположить, что установленные эффекты таурина могут способствовать снижению риска развития поздних осложнений СД и смертности.

Снижение индекса НОМА свидетельствует о клинически значимом снижении уровня инсулинорезистентности. Полученные результаты согласуются с данными М.В. Шестаковой с соавт. (2007) [11], свидетельствующими о благоприятном влиянии таурина на углеводный и липидный обмены пациентов с СД 2 типа. Возможным механизмом гипогликемического действия таурина может быть влияние на кальциевый гомеостаз β-клеток поджелудочной железы и модификацию внутриклеточного содержания инсулина, следствием чего является снижение содержания глюкозы в плазме крови [12]. Кроме того, по мнению S.H. Cheong и K.J. Chang (2013) [13], таурин может стимулировать инсулиннезависимое поглощение глюкозы скелетной мускулатурой.

Положительное влияние таурина на липидный обмен подтверждается и в многочисленных работах других исследователей [11, 14, 15]. Таурин увеличивает кровоток в печени и уменьшает активность цитолитических ферментов, что было обнаружено у больных с неинфекционными гепатитами. По данным Н.В. Лосевой и Е.Е. Моисеенко (2010), таурин продемонстрировал гепатопротекторное действие в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с ожирением и СД, положительно влияя на динамику печеночных проб [16].

Выявленные позитивные изменения со стороны почек в 1-й группе пациентов, получавших дополнительно к препаратам базисной терапии ИБС и СД 2 типа таурин, вероятно, объясняется способностью препарата улучшать эндотелиальную функцию [18], а также благоприятным влиянием таурина на микроциркуляторное русло [18]. В механизме снижения эндогенного креатинина возможно прямое ренопротекторное действие таурина [19].

Следует отметить, что, несмотря на данные о потенцирующем влиянии дефицита таурина на развитие ожирения [20] и возможном противовоспалительном действии в жировой ткани [21], эффекты таурина на ИМТ неоднозначны [22].

Таким образом, у пациентов 1-й группы на фоне комбинированной терапии с применением таурина выявлено более значительное снижение функционального класса ХСН и повышение толерантности к физической нагрузке по сравнению со 2-й группой. Отмечено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена в виде снижения уровня постпрандиальной гликемии. Поскольку постпрандиальная гипергликемия является главной причиной истощения β-клеток и прогрессирования нарушений углеводного обмена, нормализация ее уровня под влиянием таурина может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа.

Значительное снижение уровня инсулина и индекса НОМА на фоне терапии таурином свидетельствует об уменьшении инсулинорезистентности, которая является ключевым звеном в развитии всех проявлений СД 2 типа

Значительное снижение уровня инсулина и индекса НОМА на фоне терапии таурином свидетельствует об уменьшении инсулинорезистентности, которая является ключевым звеном в развитии всех проявлений СД 2 типа. Важным явился и установленный факт снижения ИМТ в данной группе больных, т.к. снижение массы тела даже на 10–15% от исходного уровня позволяет уменьшить инсулинорезистентность и улучшить прогноз при СД 2 типа.

Не менее важным явилось подтверждение положительного влияния таурина на липидный обмен и печеночные ферменты. Согласно данным литературы, благоприятное влияние таурина на функциональное состояние печени и уровень ТГ и ХС ЛПНП является патогенетически значимым, так как нарушение функционального состояния печени – один из наиболее важных факторов развития дислипидопротеидемии [23].

В качестве заключения можно сказать, что дополнение таурином стандартной терапии ИБС, ассоциирован-

ной с СД 2, у больных, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, оказывает позитивное влияние на показатели углеводного и липидного обмена, снижает массу тела, улучшает показатели физической работоспособности.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Финансирование. Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А15-115123110026-3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2015. 84 с. / Vertkin A.L. A Comorbid patient. A guide for practitioners. M.: Eksmo, 2015. 84 p.
2. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. *Современные проблемы науки и образования*, 2015, 6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=23986> (дата обращения: 09.07.2018). / Gubanova G.V., Belyaeva G.N., Shemetova G.N. Comorbid patient: stages of formation, risk factors and management tactics. Modern problems of science and education, 2015, 6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=23986> (date accessed: 09.07.2018).
3. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016, 15(4): 4-9. / Oganov R.G., Drapkina O.M. Polymorbidity: regularities of formation and principles of combination of several diseases in one patient. Cardiovascular therapy and prevention, 2016, 15(4): 4-9.
4. Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Аптекарь В.Д., Крылов А.Л., Карпов Р.С. Рецидивы стенокардии после стентирования коронарных артерий: влияние дислипидемии. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2006, 26(1): 13-18. / Teplyakov A.T., Rybalchenko E.V., Aptekar V.D., Krylov A.L., Karpov R.S. Reoccurrence of angina pectoris after stenting of coronary arteries: effect of dyslipidemia. Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences, 2006, 26(1): 13-18.
5. Мамедов М.Н. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. М.: Медиа-пресс. 2012. / Mamedov M. N. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. M.: Media-press. 2012.
6. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*, 2007, 2: 40-49. / Ametov A.S., Kochergina I.I. Application of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Effective pharmacotherapy in endocrinology*, 2007, 2: 40-49.
7. Das J, Vasan V, Sil P. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 258: 296-308.
8. Liao XB, Zhou XM, Li JM et al. Taurine transporter is expressed in vascular smooth muscle cells. *Amino Acids*, 2007, 33(4): 639-643.
9. Liu Y, Niu L, Zhang W et al. Effects of taurine on contractions of the porcine coronary artery. *Pharmacol Rep*, 2009, 61(4): 681-689.
10. Ochoa-de la Paz LD, Martinez-Davila IA, Miledi R et al. Modulation of human GAB-Ar1 receptors by taurine. *Neurosci Res*, 2008, 61(3): 302-308.
11. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*, 2007, 1: 30-31. / Shestakova M.V., Chugunova L.A., Shamkhalova M.S. Experience in the use of diabetes mellitus type 2 diabetes mellitus, 2007, 1: 30-31.
12. L'Amoreaux WJ, Cuttitta C, Santora A et al. Taurine regulates insulin release from pancreatic beta cell lines. *J Biomed Sci*, 2010, 17(suppl. 1): S11.
13. Cheong SH, Chang KJ. Antidiabetic effect of taurine in cultured rat skeletal L6 myotubes. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 775: 311-320.
14. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. *Рос. кардиол. журнал*, 2009, 2: 38-42. / Kryuchkova I.V., Adamchik A.S. Possibilities of correction of carbohydrate metabolism disorders in metabolic syndrome. *Rus. Cardiol. journal*, 2009, 2: 38-42.
15. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*, 2007, 2: 40-9. / Ametov A.S., Kochergina I.I. Application of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Effective pharmacotherapy in endocrinology*, 2007, 2: 40-9.
16. Лосева Н.В., Моисеева Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*, 2010, 3: 63-67. / Loseva N.V., Moiseeva E.E. the Experience of the drug Dibikor in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmateca*, 2010, 3: 63-67.
17. El Idriissi A, Okeke E, Yan X et al. Taurine regulation of blood pressure and vasoactivity. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 775: 407-25.
18. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов. *Сердечная недостаточность*, 2013, 6(80): 347-53. / Statsenko, M. E., Vinnikova, A., Ron, A. M., Shilina, N. N. Taurine in the treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes: effect on microcirculation and elastic properties of the great vessels. *Heart failure*, 2013, 6(80): 347-53.
19. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Органопротекторные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. *Consilium medicum*, 2014, 16(3): 6-11. / Statsenko M. E., Shilina N. N., Vinnikova A. A. organoprotective and metabolic effects of taurine in the treatment of patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. / *Consilium medicum*, 2014, 16(3): 6-11.
20. Tsuboyama-Kasaoka N et al. Taurine (2-Aminoethanesulfonic Acid) Deficiency Creates a Vicious Circle Promoting Obesity. *Endocrinology*, 2006, 147: 3276-3284.
21. Ueki I, Stipanuk MH. 3T3-L1 Adipocytes and Rat Adipose Tissue Have a High Capacity for Taurine Synthesis by the Cysteine Dioxygenase/Cysteinesulfinate Decarboxylase and Cysteamine Dioxygenase Pathways. *J Nutr*, 2009, 139: 207-214.
22. Ito T, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*, 2011. doi: 10.1007/s00726-011-0883-5.
23. Балукоева Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск кардиоваскулярных событий. *РМЖ*, 2013, 13: 737-41. / Balukova E. V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of cardiovascular events. *RMJ*, 2013, 13: 737-41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сваровская Алла Владимировна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Гарганеева Алла Анатольевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2-го ТИПА

ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДО ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ

В клинических исследованиях, в т. ч. и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГТ2), основной причиной для прекращения терапии является развитие побочных эффектов. Однако в реальной клинической практике появляются дополнительные факторы, которые оказывают влияние на прекращение терапии. В данной работе проведена оценка развития нежелательных явлений на фоне терапии ИНГТ2 эмпаглифлозином, выявлены факторы риска развития этих явлений, а также проанализированы причины прекращения лечения ИНГТ2 в реальной клинической практике. В исследование было включено 86 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым впервые назначался ИНГТ2 эмпаглифлозин. За время исследования было зарегистрировано 24 (27,9%) случая побочных явлений: инфекции мочеполовой системы – 13 (15,1%) случаев, гипогликемии – 7 (8,1%) случаев, а также гипотензии – 4 (4,7%). Факторами риска развития побочных явлений в целом был женский пол, ИМТ ≥ 30 кг/м² и снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м². Терапия эмпаглифлозином была прекращена у 37,1% пациентов по следующим причинам: развитие побочных эффектов – 11,6%, неэффективность терапии – 8,1%, стоимость препарата – 13,9%, другие причины – 3,5%. Таким образом, в реальной клинической практике не только развитие побочных эффектов, но и социально-экономические факторы занимают важное место в формировании приверженности к лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, эмпаглифлозин, побочные эффекты, приверженность.

D.A. LEBEDEV, A.Yu. BABENKO

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

USE OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER-2 INHIBITORS FROM CLINICAL TRIAL RESULTS TO PRACTICAL APPLICATION IN RUSSIA

In clinical trials of drugs, including sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2), the main reason for the discontinuation of the therapy are side effects. However, there are additional factors that affect the discontinuation of the therapy in real clinical practice. This paper presents assessment of adverse events against the background of SGLT2 therapy with empagliflozin, identification of risk factors for these phenomena, and analysis of the reasons for discontinuation of SGLT2 therapy in real clinical practice. The study included 86 patients with type 2 diabetes mellitus, who were prescribed empagliflozin SGLT2 for the first time. During the trial, 24 (27.9%) cases of side effects were reported: infection in the genitourinary tract – 13 (15.1%) cases, hypoglycemia – 7 (8.1%) cases, and hypotension – 4 cases (4.7%). In general, the risk factors for adverse events were female gender, BMI ≥ 30 kg/m² and reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR < 60 mL/min/1.73m²). The empagliflozin therapy was discontinued in 37.1% of patients for the following reasons: the development of side effects – 11.6%, lack of efficacy of the therapy – 8.1%, the cost of the drug – 13.9%, other reasons – 3.5%. Thus, in real clinical practice, not only the development of side effects, but also socio-economic factors play an important role in supporting medication adherence.

Keywords: diabetes mellitus, empagliflozin, side effects, adherence.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГТ2) представляют собой последний зарегистрированный класс антигипергликемических агентов, которые не только снижают уровень глюкозы в крови, массу тела и систолическое артериальное давление, но также продемонстрировали эффективность с точки зрения снижения сердечно-сосудистых рисков [1, 2]. В настоящее время в РФ доступен ряд препаратов из группы ИНГТ2 в качестве опции для лечения сахарного диабета 2 типа. В ходе рандомизированных исследований выявлен ряд побочных эффектов, которые характерны для этого класса сахароснижающих препаратов. К таким эффектам относятся генитальные инфекции и инфекции мочевыво-

дящих путей (ИМП), развитие зугликемического диабетического кетоацидоза (ДКА) и гипотензии [3]. ИНГТ2 увеличивают выделение глюкозы с мочой путем блокирования ее реабсорбции в проксимальных канальцах почек, таким образом, ожидаемо, что они увеличивают риск мочеполовых инфекций [4]. Действительно, все препараты данного класса (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин) продемонстрировали увеличение риска развития инфекций мочеполового тракта [5–7]. По данным метаанализа, ИМП и инфекции половых органов были более распространены среди пациентов, получающих ИНГТ2, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [отношение шансов (ОШ) для ИМП: 1,34 (95% ДИ: 1,03–1,74) и для половых инфекций: 3,50 (95% ДИ: 2,46–4,99)] [8]. Заболеваемость половыми инфекциями

была выше у женщин (вульвовагинит), чем у мужчин (баланит) [5–9].

Риск гипогликемий, связанных с использованием ИНГТ2, является низким, если только они не назначаются совместно с препаратами инсулина или препаратами сульфонилмочевины. Это подтверждается данными мета-анализов канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина [10–12].

Вопрос приверженности к лечению и соблюдения постоянного приема препарата являются актуальной проблемой, поскольку известно, что низкая комплаентность связана с худшими клиническими и экономическими исходами

По результатам постмаркетингового применения ИНГТ2 сообщалось о серьезных случаях диабетического кетоацидоза, которые требовали посещения отделения неотложной помощи и/или госпитализации [13]. Большинство пациентов имели 2 тип сахарного диабета, однако сообщалось о случаях ДКА у пациентов с 1 типом, что подразумевало использование данных препаратов off-label [14, 15]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота развития ДКА составила 0,52 и 0,76 на 1000 пациентов для 100 и 300 мг канаглифлозина соответственно [16]. При этом ДКА встречался меньше, чем у 0,1% пациентов с СД2, получавших дапаглифлозин или эмпаглифлозин [17]. Off-label-использование ИНГТ2 у пациентов с 1 типом сахарного диабета постепенно растет, поскольку ИНГТ2 эффективны у этих пациентов, улучшая средние значения гликемии, постпрандиальную гипергликемию, снижают вариабельность гликемии и позволяют снизить дозы инсулина [18]. Сообщается, что частота ДКА составила 4,3 и 6,0% у пациентов с СД1, получавших 100 и 300 мг канаглифлозина соответственно [15].

По объединенным данным девяти клинических исследований канаглифлозина (средняя продолжительность лечения 85 недель) сообщалось о большей частоте случаев переломов костей у пациентов, получавших канаглифлозин 100 и 300 мг, – 1,4 и 1,5 на 100 пациентов в год соответственно против 1,1 на 100 пациенто-лет для группы сравнения [19]. Для дапаглифлозина и эмпаглифлозина нет никакой статистически значимой зависимости между лечением и возникновением переломов костей [20–21]. Анализ объединенных данных пациентов, получавших эмпаглифлозин (>9000 пациенто-лет), показал, что возникновение переломов костей было сходным (1,7% [10 мг] и 1,3% [25 мг]) по сравнению с плацебо (1,8%) [21]. Аналогичным образом оценка маркеров формирования костной ткани, маркеров резорбции и минеральной плотности костной ткани (МПК) после 50 недель терапии не показала значительных изменений этих маркеров для пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с получавшими плацебо [20]. В исследовании CANVAS в группе канаглифлозина наблюдался повышенный риск ампутаций

пальцев, стоп и голеней по сравнению с плацебо [6,3 против 3,4 на 1000 пациенто-лет, $p < 0,001$, отношение рисков (ОР) 1,97, 95% ДИ 1,41–2,75], причем 71% пациентов имели ампутации на уровне пальцев стопы или плюсневых костей [22]. Ампутации встречались чаще у пациентов с предшествующим анамнезом облитерирующих заболеваний периферических сосудов или у пациентов с ампутациями в анамнезе [23]. С другой стороны, в исследовании EMPA-REG OUTCOME доля участников с ампутациями нижних конечностей была одинаковой в группе плацебо (1,8%) и группе, получавшей эмпаглифлозин (1,9%). Ампутации пальцев наблюдались у 0,9% участников группы плацебо и 1,3% в группе эмпаглифлозина [24]. Кроме того, в объединенном анализе клинических испытаний фаз 1–3 частота ампутации нижних конечностей была одинаковой во всех группах лечения (1,1% в группе плацебо, 1,1% в группе эмпаглифлозина 10 мг и 1,1% в группе эмпаглифлозина 25 мг) [24]. Таким образом, повышенный риск ампутаций ограничивается только одним исследованием канаглифлозина и текущие данные не свидетельствуют о класс-эффекте.

Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований, включающих более 15 000 пациентов, сообщает об увеличении уровня магния в сыворотке крови на 0,1–0,2 мг-экв/л у пациентов без хронической болезни почек, получающих ИНГТ2 (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин и ипраглифлозин) [25]. Также отмечалось небольшое увеличение уровней фосфата в сыворотке на фоне терапии ИНГТ2 по данным различных клинических исследований [26, 27]. Значимых изменений концентраций калия в сыворотке в исследованиях с ИНГТ2 не зарегистрировано [28].

Различия в эффективности, переносимости, стоимости препарата, лечение пациента за свой счет, осведомленность пациента о своем заболевании – все эти факторы оказывают влияние на приверженность к лечению

В последнее время появились опасения относительно повышенного риска острого почечного повреждения (ОПП), определяемого как увеличение креатинина сыворотки на 0,3 мг/дл или более в течение 48 часов, или 1,5-кратное увеличение креатинина в сыворотке по сравнению с исходным уровнем, или диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение шести часов [29]. Данные опасения обусловлены влиянием ИНГТ2 на гломерулярную гемодинамику: сужение афферентных артериол и устранение гиперfiltrации – и возможным развитием дегидратации на фоне терапии ИНГТ2 вследствие их диуретического эффекта [30]. В исследовании CANVAS не показано увеличение риска ОПП по сравнению с плацебо (3 против 4,1 случая на 1000 пациентов в год) или почечных нежелательных явлений (19,7 против 17,4 случая на 1000 пациентов в год), хотя случаи гиповолемии были более рас-

пространены в группе канаглифлозина (26 против 18,5 событий на 1 000 пациенто-лет, $p = 0,009$) [22]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME терапия эмпаглифлозином не увеличивала риск ОПП (1% для объединенной группы эмпаглифлозина против 1,6% для группы плацебо) или почечных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (5,2% для объединенной группы эмпаглифлозина против 6,6% для группы плацебо) [24].

Диуретический эффект ИНГТ2 приводит к увеличению гематокрита из-за гемоконцентрации, хотя описываются и другие механизмы, такие как повышение эритропоэза вследствие увеличения уровней эритропоэтина [31]. Ассоциированное с ИНГТ2 увеличение гематокрита связано с возможным увеличением рисков инсульта [32]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME различия между группой эмпаглифлозина и группой плацебо не достигли статистической значимости (для группы эмпаглифлозина: ОР 1,18, 95% ДИ 0,89–1,56, $p = 0,26$ для фатального инсульта; 1,24, 95% ДИ 0,92–1,67, $p = 0,16$ для нефатального инсульта) [24]. Числовые различия между эмпаглифлозином и плацебо были в основном связаны с пациентами, у которых развитие инсульта произошло более чем через 90 дней после последнего приема исследуемого препарата. Также не было различий в риске повторных, фатальных инсультов или транзиторных ишемических атак в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Пациенты с наибольшим увеличением гематокрита или наибольшим снижением систолического артериального давления не имели повышенного риска развития инсульта [33]. В исследовании CANVAS (ОР 0,87, 95% ДИ 0,69–1,09) [22] и в метаанализе 21 клинического испытания дапаглифлозина (ОР 0,99, 95% ДИ 0,536–1,864) не было показано увеличения частоты инсультов по сравнению с плацебо [34].

В реальной клинической практике частота развития побочных эффектов на фоне приема эмпаглифлозина согласуется с данными рандомизированных клинических исследований и редко приводит к отмене терапии по медицинским показаниям

В клинических исследованиях основной причиной для прекращения терапии является развитие нежелательных эффектов. Так, в крупном метаанализе рандомизированных клинических исследований ИНГТ2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), включающем 23 000 пациентов, у 15,4% развились побочные эффекты, которые потребовали прекращения дальнейшей терапии ИНГТ2 [43]. Важным аспектом в увеличении приверженности к лечению является идентификация факторов риска развития тех или иных побочных эффектов, что позволяет их минимизировать.

Однако в реальной клинической практике, помимо побочных эффектов, появляются дополнительные факторы, которые оказывают влияние на отмену лечения каким-либо препаратом. Вопрос приверженности к

лечению и соблюдения постоянного приема препарата являются актуальной проблемой, поскольку известно, что низкая комплаентность связана с худшими клиническими и экономическими исходами, включая более низкий уровень контроля гликированного гемоглобина (HbA1c), более высокий уровень госпитализации, смертности и более высокие затраты на здравоохранение [35–41]. Различия в эффективности, переносимости, стоимости препарата, лечении пациента за свой счет, осведомленности пациента о своем заболевании – все эти факторы оказывают влияние на приверженность к лечению, в т. ч. и различными антигипергликемическими агентами [42]. Большинство исследований оценивают исключительно риск развития тех или иных побочных эффектов и не учитывают влияние социально-экономических факторов.

В данной работе проведена оценка развития нежелательных явлений на фоне терапии ИНГТ2 эмпаглифлозином (Джардинс, Boehringer Ingelheim International, Германия), выявлены факторы риска развития этих явлений, а также проанализированы причины прекращения дальнейшего лечения ИНГТ2 в реальной клинической практике (РКП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 86 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым впервые назначались ИНГТ2: 10 мг эмпаглифлозина с возможностью увеличения дозы препарата до 25 мг исходя из клинической ситуации. *Критериями включения* в исследование были:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет.
2. Наличие СД 2.
3. Пациенты, которым планируется инициация терапии ИНГТ2.
4. Стабильная сахароснижающая терапия в течение 12 недель до включения в исследование.
5. Информированное согласие больного на участие в данном исследовании.

Ниже приведены *критерии не включения* в исследование:

1. Наличие сахарного диабета 1 типа.
2. Острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения в последние 2 месяца.
3. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности.
4. Подтвержденные заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, амилоидоз).
5. Хроническая болезнь почек, требующая заместительной терапии.
6. Прием нефротоксичных препаратов (длительный прием НПВС, аминогликозиды, сульфаниламиды, циклоспорин, препараты лития).
7. Злокачественные новообразования в анамнезе.
8. Наличие язв нижних конечностей в рамках синдрома диабетической стопы.
9. Бариатрические операции в анамнезе или оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, приводящие к мальабсорбции.

10. Лечение препаратами для снижения массы тела в последние 3 месяца или любыми другими препаратами, которые могут привести к изменению массы тела.
11. Наличие заболеваний печени с повышением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, превышающего $3\times$ от верхней границы нормы.
12. Системная терапия глюкокортикостероидами или изменение в дозировках тиреоидных гормонов в последние 6 недель.

В ходе исследования регистрировались следующие характеристики: возраст, пол, дата начала лечения, рост и масса тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), продолжительность диабета, наличие хронических осложнений диабета (нейропатия, нефропатия, ретинопатия), наличие в анамнезе инфекций мочевыводящих путей и инфекций половых органов, состояние почечной и печеночной функций. Форма обследования также включала данные по приему препарата: суточная доза, период лечения, причина прекращения терапии, а также информацию по сопутствующим препаратам (включая антигипергликемические препараты и диуретики). Кроме того, оценивались лабораторные и жизненно важные показатели, такие как артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), гликированный гемоглобин (HbA1c), глюкоза в плазме натощак, креатинин крови с расчетом СКФ.

Каждое побочное явление, которое произошло во время лечения эмпаглифлозином, подвергалось регистрации, включая характер этого явления, дату возникновения, серьезность, исход, причинную связь с исследуемым препаратом и факт прекращения лечения в связи с развитием побочного эффекта. Особенно пристально оценивались такие явления, как гипогликемия (эпизоды снижения уровня глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л с или без развития симптомов, а также случаи тяжелой гипогликемии, которые потребовали посторонней помощи), инфекции половых органов и инфекции мочевых путей, случаи гипотензии (снижение АД $< 95/60$ мм рт. ст. или 20% от исходного), переломы, сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда (ОИМ), острый коронарный синдром (ОКС)), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (инсульты и транзиторные ишемические атаки) и случаи эугликемического диабетического кетоацидоза (гликемия < 11 ммоль/л, гиперкетонемия (>5 ммоль/л), кетонурия ($\geq ++$), метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,3$)), потребовавшие госпитализации пациента. Информация по развитию инфекций мочеполового тракта, переломам, случаям ОИМ, ОКС, ОНМК, ДКА анализировались на основе медицинской документации пациентов.

Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна – Уитни. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Многофакторный регрессионный анализ использовался

для идентификации переменных, ассоциированных с развитием побочных явлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов отображены в *таблице 1*. В исследовании приняло участие 86 пациентов (39 мужчин и 47 женщин), средний возраст которых составил $68,3 \pm 9,6$ года. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов составил $8,7\% \pm 1,8\%$ на момент начала терапии ИНГТ2.

В начале исследования 33,7% пациентов, помимо пероральной терапии, получали препараты инсулина, 39,6% – двойную таблетированную терапию: 25,6% – метформин и ингибиторы ДПП-4, 14% – метформин и препарат из группы сульфонилмочевины, 26,7% принимали метформин в виде монотерапии.

В целом терапия эмпаглифлозином была прекращена у 32 (37,1%) пациентов по следующим причинам: развитие побочных эффектов (10 пациентов, 11,6%), отсутствие эффективности от терапии в виде улучшения гликемиче-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Параметр, единицы измерения	Значение
Средний возраст, лет	$68,3 \pm 9,6$
Женщины (n/%)	47 (54,7%)
Мужчины (n/%)	39 (45,3%)
Продолжительность диабета, лет	$8,5 \pm 6,5$
ИМТ, кг/м ²	$27,6 \pm 5,56$
Скорость клубочковой фильтрации (eGFR), мл/мин/1,73 м ²	$69,7 \pm 20,7$
>60 мл/мин/1,73 м ² (n/%)	38 (44,2%)
<60 мл/мин/1,73 м ² (n/%)	48 (55,8%)
HbA1c, %	$8,7 \pm 1,8$
Наличие осложнений сахарного диабета:	
Диабетическая полинейропатия (n)	65
Диабетическая нефропатия (n)	28
Диабетическая ретинопатия (n)	34
Инсулинотерапия (n/%)	29 (33,7%)
Метформин + иДПП-4 (n/%)	22 (25,6%)
Метформин + сульфонилмочевина (n/%)	12 (14%)
Только метформин (n/%)	23 (26,7%)
Сопутствующая диуретическая терапия (n/%)	59 (68,6%)
Петлевые диуретики (n/%)	31 (36,1%)
Тиазидоподобные диуретики (n/%)	28 (32,5%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (n/%)	18 (20,9%)

ского контроля (7 пациентов, 8,1%), стоимость препарата (12 пациентов, 13,9%), другие причины (3 пациента, 3,5%). При этом 39,5% (34 пациента) отметили, что им затруднительно приобретать все необходимые препараты.

Среди 86 пациентов, принявших участие в исследовании, было зарегистрировано 24 (27,9%) случая побочных явлений. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами оказались генитальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей – 13 (15,1%) случаев, гипогликемия – 7 (8,1%) случаев, а также явления гипотензии – 4 (4,7%). За время исследования было зарегистрировано 2 случая нефатального инфаркта миокарда, потребовавших проведения реваскуляризации. Также имел место один случай травматического перелома костей предплечья. Случаев диабетического кетоацидоза, инсультов за время исследования зарегистрировано не было.

Среди 24 случаев развития побочных явлений 16 (66,7%) произошли в первые 30 дней терапии эмпаглифлозином и 8 (33,3%) случаев произошли в течение следующих 90 дней терапии. Больше половины случаев развития гипогликемии (5 эпизодов, 71,4%) и все 4 случая гипотензии наблюдались в течение первых 7 дней терапии эмпаглифлозином.

Факторами риска для возникновения побочных явлений в целом был женский пол, ИМТ ≥ 30 кг/м² и снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м². Для возникновения гипогликемий фактором риска было сопутствующее использование инсулина. Для генитальных инфекций факторами риска были женский пол и ИМТ $\geq 25,0$ кг/м². Те же факторы, что и для генитальных

инфекций, а также продолжительность диабета (≥ 5 лет) оказались факторами риска инфекций мочевыводящих путей. Для явлений гипотензии фактором риска была совместная терапия петлевыми диуретиками (табл. 2).

Изменения в лабораторных параметрах и жизненно важных показателях также оценивались в ходе исследования как дополнительные маркеры. HbA1c, глюкоза в плазме натощак, масса тела, ИМТ, систолическое артериальное давление имели статистически значимое снижение при сравнении исходного уровня на 12 и 24 неделе (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашего исследования были получены данные по использованию препарата из группы ИНГТ2 в реальных клинических условиях, что, безусловно, влияет на полученные результаты при сравнении с клиническими испытаниями препарата. Так, в причинах отказа от продолжения терапии значительное место занимали финансовые аспекты – отмена терапии в связи с ее стоимостью. Данная причина отсутствует в клинических исследованиях, где основной причиной отказа от продолжения лечения выступают побочные явления от терапии. Таким образом, стоимость лечения зачастую вносит существенный вклад в приверженность к лечению, а значит, и в его эффективность.

Побочные явления, связанные с развитием гипотензии, обычно возникают у пациентов старшего возраста и в случае приема диуретических препаратов. Как и в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [33, 43], в настоящем исследовании одновременное использование петлевых диуретиков было фактором риска для развития гипотензии. Взаимосвязь между совместным приемом диуретиков с эмпаглифлозином и развитием гипотензии была ожидаема, поскольку петлевые диуретики могут вызывать гиповолемию у пациентов, особенно при наличии почечной недостаточности [44], а явления дегидратации являются неблагоприятным эффектом на диуретики, к которым в некотором роде можно отнести и глифлозины [45, 46]. Важной находкой нашего исследования является тот факт, что все эпизоды гипотензии развивались в течение первых 7 дней терапии, что позволяет оптимизировать профилактику. В ходе нашего исследования не было получено данных в пользу статистически значимого влияния возраста на развитие гипотензии, однако в объединенном анализе пациентов, получавших 100 и 300 мг канаглифлозина или плаце-

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с развитием побочных явлений ($p < 0,05$)

Побочные эффекты	Факторы риска	Отношение шансов
В целом	Женский пол (по сравнению с мужским) ИМТ ≥ 30 кг/м ² (при сравнении с ИМТ < 25) Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ² (при сравнении с СКФ > 60)	1,453 (1,164–1,875) 1,365 (1,047–1,752) 1,239 (1,004–1,683)
Генитальные инфекции	Женский пол (по сравнению с мужским) ИМТ ≥ 25 кг/м ² (при сравнении с ИМТ < 25)	5,214 (3,372–10,124) 2,119 (1,241–3,542)
Инфекции мочевыводящих путей	Женский пол (по сравнению с мужским) ИМТ ≥ 25 кг/м ² (при сравнении с ИМТ < 25) Длительность диабета ≥ 5 лет (по сравнению с < 5 лет)	5,104 (2,613–9,743) 1,768 (1,102–2,264) 2,109 (1,145–3,871)
Гипогликемия	Использование инсулина (по сравнению с неиспользованием)	4,367 (2,543–8,564)
Гипотензия	Использование петлевых диуретиков	3,203 (2,131–4,816)

Таблица 3. Лабораторные и клинические характеристики

Параметры	Исходно	12 неделя	24 неделя	p
HbA1c, %	8,7 $\pm$ 1,8	8,34 $\pm$ 1,54	7,95 $\pm$ 1,69	0,0253
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,64 $\pm$ 3,62	8,78 $\pm$ 3,21	7,56 $\pm$ 2,98	0,0067
ИМТ, кг/м ²	27,6 $\pm$ 5,56	26,73 $\pm$ 6,4	26,31 $\pm$ 5,46	0,0282
САД, мм рт. ст.	136,3 $\pm$ 16,4	132,5 $\pm$ 14,1	130 $\pm$ 14,6	0,0314

бо/активный препарат сравнения [47], у 4,9, 8,7 и 2,6% из 8949 пациентов в возрасте ≥ 75 лет соответственно по сравнению с 2,2, 3,1 и 1,4% из 490 пациентов в возрасте < 75 лет возникали признаки дегидратации. Отсутствие четкой связи между возрастом и риском развития гипотензии в нашем исследовании может объясняться тем, что большинство пациентов было моложе 70 лет.

Возникновение двух случаев нефатального инфаркта миокарда на фоне терапии эмпаглифлозином не связано с приемом препарата, учитывая, что оба случая произошли у пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда и у которых не проводилась реваскуляризация до повторного развития инфаркта. Также зарегистрированный перелом предплечья в ходе исследования был связан с травмой в ходе занятия горнолыжным спортом, произошедшей в первые 30 дней терапии эмпаглифлозином, и не может быть ассоциирован с приемом препарата.

Социально-экономические факторы вносят существенный вклад в формирование приверженности к лечению, и при назначении терапии врач обязательно должен учитывать эти факторы

Гипогликемия является клинически важным побочным явлением, особенно среди пожилых пациентов, у которых развитие гипогликемий может ограничивать более жесткий гликемический контроль и увеличивать риск других тяжелых последствий [48–51]. В настоящем исследовании получены данные о том, что использование инсулина было фактором риска гипогликемических событий, что, безусловно, ожидаемо, учитывая механизм действия инсулина. При использовании препаратов сульфонилмочевины имела тенденция к повышению риска гипогликемий, которая не достигла статистической значимости в качестве фактора риска, что может объясняться небольшим количеством пациентов, которые получали препараты этой группы в ходе исследования. Полученные данные согласуются с результатами других исследований и метаанализов. Так, в качестве монотерапии или в качестве дополнительной терапии к метформину риск гипогликемии для 300 мг канаглифлозина был аналогичен таковому для группы плацебо (относительный риск (ОР): 1,13, доверительный интервал (ДИ) 95%: 0,40–3,20, $p = 0,81$), но был выше при использовании канаглифлозина, чем плацебо, у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины или инсулин (ОР: 1,49, 95% ДИ: 1,14–1,95, $p = 0,004$) [10]. Также не было различий и в частоте гипогликемических событий для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо (отношение шансов [ОШ]: 1,28, 95% ДИ: 0,97–1,70 для дозы 10 мг, ОР: 1,10, 95% ДИ: 0,87 до 1,39 для дозы 25 мг), а риск гипогликемии для эмпаглифлозина был аналогичен метформину и ситаглиптину, а большинство гипогликемических событий имели место у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины или

базальный инсулин, и у пациентов с почечной недостаточностью [12].

По данным представленного исследования, наиболее часто встречающимся побочным эффектом оказались генитальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей – 13 (15,1%) случаев, из которых 8 случаев (9,3%) приходится на генитальные инфекции и 5 случаев (5,81%) – на ИМП. В то время как по результатам 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований частота диагностированных генитальных инфекций составляла 4,1–5,7% в группе дапаглифлозина по сравнению с 0,9% в группе плацебо, ИМП составили 3,6–5,7% в группе дапаглифлозина против 3,7% в группе плацебо [52]. Аналогично в группе пациентов, получавших канаглифлозин 100 мг/сут, частота ИМП составила 5,9%, 300 мг/сут – 4,3% и в группе плацебо – 4,0%, а генитальных микотических инфекций – 10,4% среди женщин и 4,2% среди мужчин, получавших 100 мг канаглифлозина в сутки, 11,4% среди женщин и 3,7% среди мужчин, получавших 300 мг/сут, и 3,2% у женщин и 0,6% у мужчин в группе плацебо [53]. Хотя сходная статистика по частоте генитальных инфекций получена и для эмпаглифлозина (5% против 1% в группе плацебо), встречаемость ИМП в группе эмпаглифлозина 10 мг, 25 мг и группе плацебо была сходной (9,8, 10,4, 9,3%) [54]. В целом частота ИМП и генитальных инфекций соответствует результатам других исследований для ИНГТ2, а несколько большая частота по сравнению с РКИ эмпаглифлозина может объясняться преобладанием пациентов женского пола в нашем исследовании.

Генитальные инфекции ассоциировались с женским полом и высоким ИМТ (≥ 25 кг/м²) в этой популяции пациентов. Связь между более высокими показателями генитальных инфекций у женщин также подтверждалась в ходе других исследований [55, 56]. Было высказано предположение, что у женщин с диабетом наблюдаются более высокие уровни глюкозы в вульвовагинальных тканях, чем у женщин, не страдающих диабетом [57]. Вероятность инфекций половых органов у женщин, использующих ингибиторы ИНГТ2, может быть дополнительно увеличена вследствие усиления экскреции глюкозы с мочой и попадания мочи на вульвовагинальные ткани во время мочеиспускания [56]. Риск генитальных инфекций также был связан с женским полом и ИМТ у пациентов, получавших дапаглифлозин, в объединенном анализе плацебо-контролируемых исследований [58]. Стоит также отметить, что в ходе данного исследования не проводилась оценка соблюдения личной гигиены, поскольку достаточно сложно объективно оценить данный параметр. Однако стоит отметить, что соблюдение личной гигиены является важным фактором в профилактике урогенитальных инфекций.

Инфекция мочевыводящих путей также чаще возникала у женщин аналогично предшествующим исследованиям дапаглифлозина [59] и канаглифлозина [60], и эта ассоциация, вероятно, связана с увеличением экскреции глюкозы с мочой у пациентов, получавших лечение ИНГТ2. Также обнаружена связь с продолжительностью

диабета и риском развития инфекции. Полученные данные согласуются с исследованием женщин в постменопаузе, которое показало, что инфекция мочевых путей у женщин с диабетом была связана с продолжительностью и тяжестью диабета, но не с гликемическим контролем в последнее время (по уровню HbA1c).

Учитывая механизм действия ИНГТ2, увеличение риска ИМП и инфекции половых органов являются ожидаемым нежелательным явлением. Важно отметить, однако, что клинический опыт применения ИНГТ2 показывает,

Принимать решение о выборе препарата необходимо совместно с пациентом

что эти события поддаются эффективному лечению. Большинство пациентов, получающих лечение глифлозидами, которые сообщают о развитии этих побочных эффектов, обычно имеют только одно такое событие, которое протекает в легкой форме и поддается стандартному лечению. Кроме того, очень небольшое количество пациентов прекращают лечение в результате такого события [61].

Однако ряд постмаркетинговых исследований сообщают о случаях развития потенциально фатального сепсиса и пиелонефрита, которые возникали у пациентов с ИМП, получавших ИНГТ2, что привело к публикации нового предупреждения от FDA о возможности серьезной инфекции мочевых путей и пиелонефрита на фоне терапии этими агентами. Было рекомендовано оценивать пациентов на наличие признаков и симптомов ИМП и

немедленно лечить такие инфекции при их выявлении [62].

По результатам настоящего исследования из 13 случаев генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей у 3 пациентов имело место рецидивирование вульвовагинита (более 1 раза), а 5 пациентов самостоятельно отменили терапию эмпаглифлозином, хотя клиническая ситуация этого не требовала. Только у одного пациента частое рецидивирование (более 2 раз) привело к необходимости отмены терапии.

Таким образом, в реальной клинической практике частота развития побочных эффектов на фоне приема эмпаглифлозина согласуется с данными рандомизированных клинических исследований и редко приводит к отмене терапии по медицинским показаниям, однако социально-экономические факторы вносят существенный вклад в формирование приверженности к лечению, и при назначении терапии врач обязательно должен учитывать эти факторы, а также риски развития побочных эффектов и преимущества отдельных препаратов, например, такие как снижение сердечно-сосудистой смертности в случае эмпаглифлозина. В конечном итоге принимать решение о выборе препарата необходимо совместно с пациентом. Результаты настоящего исследования должны быть рассмотрены в свете его ограничений, а именно наличия небольшого количества пациентов и неполных данных о них.



Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ №17-75-30052
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017 Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2117-2128.
- Mosley JF, Smith L, Everton E, Fellner C. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Management of Type-2 Diabetes: A Drug Class Overview. *P T*, 2015, 40: 451-462.
- Vallon V, Platt KA, Cunard R et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 104-112.
- Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013, 27: 479-484.
- Yang XP, Lai D, Zhong XY, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70: 1149-1158.
- Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 984-93.
- Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15: 1401-12.
- Nicolle LE, Capuano G, Fung A, et al. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med*, 2014, 126: 7-17.
- Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70: 1149-58.
- Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30: 204-21.
- Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 984-93.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 2849-2852.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1687-93.
- Storgaard H, Bagger JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Rungby J. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118: 168-70.
- Gelaye A, Haidar A, Kassab C, Kazmi S, Sinha P. Severe Ketoacidosis Associated with Canagliflozin (Invokana): A Safety Concern. *Case Rep Crit Care*, 2016, 2016: 1656182.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1638-1642. doi: 10.2337/dc15-1380
- Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 503-4.

Для пациентов с СД2 и ССЗ[†], особенно с ИБС[†],
которые находятся на терапии **МЕТФОРМИНОМ**[‡]

СРАЖАЙТЕСЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СЕЙЧАС КАК НИКОГДА!

38%

Относительное
снижение риска
сердечно-
сосудистой смерти
в дополнение
к стандартной
терапии^{3,§,¶}

[†]Сердечно-сосудистые заболевания включают ИБС, заболевания периферических артерий, ИМ или инсульт в анамнезе.

[§]OR=0.62 [95% ДИ: 0.49-0.77] p<0.001

[¶]Выполнялся оптимальный стандарт лечения пациентов согласно локальным руководствам, а именно проводилась терапевтическая коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию и артериальную гипертензию) и фоновая сахароснижающая терапия.

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®, ЛП-002735. **2.** American Diabetes Association, 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care, 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. **3.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX12. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности]; детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** **Монотерапия или комбинированная терапия.** Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозированной 10 мг) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозированной 25 мг) 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. **Особые группы пациентов.** Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получающих эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получающих эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (>1/10), частые (>1/100 до <1/10), нечастые (>1/1000 до <1/100), очень частые. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания:** вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** учащенное мочеиспускание. **Общие расстройства:** жажда. **Нечастые. Сосудистые нарушения:** гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** дисурия. **Особые указания.** Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

Реклама

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.com

Информация для специалистов здравоохранения

PC-RU-100006, июль 2018

 **Boehringer
Ingelheim**

19. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 157-66.
20. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 990-9.
21. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 8-10.
22. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Fabbri E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). CANVAS Program Collaborative Group. *Circulation*, 2018 Jan 23, 137(4): 323-334.
23. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 157-66.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-28.
25. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*, 2016, 59: 2546-51.
26. Weir MR, Kline I, Xie J, et al. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 1759-68.
27. Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2016, 38(6): 1299-1313.
28. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther*, 2016, 7: 125-37.
29. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>. Accessed 16 Jun 2016.
30. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, et al. Potential hypoxic renal injury in diabetics on SGLT-2 inhibitors: caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): e40-1.
31. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*, 2014, 129(5): 587-97.
32. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166125.
33. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke*, 2017 May, 48(5): 1218-1225. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015756.
34. Tang H, Fang Z, Wang T, et al. Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2016, 118: 1774-1780.
35. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab*, 2003, 29: 79-81.
36. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2006, 6: 48.
37. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2012, 35: 1279-1284.
38. McAdam-Marx C, Bellows BK, Unni S, et al. Impact of adherence and weight loss on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: cohort analyses of integrated medical record, pharmacy claims, and patient-reported data. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014, 20: 691-700.
39. Ayyagari R, Wei W, Cheng D, Pan C, Signorovitch J, Wu EQ. Effect of adherence and insulin delivery system on clinical and economic outcomes among patients with type 2 diabetes initiating insulin treatment. *Value Health*, 2015, 18: 198-205.
40. Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. *Adv Ther*, 2015, 32: 341-355.
41. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005, 43: 521-530.
42. Gibson TB, Song X, Alemanyeh B, et al. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care*. 2010, 16: 589-60.
43. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2016.
44. Carter BL. Dosing of antihypertensive medications in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35: 81-86.
45. Greenblatt DJ, Duhme DW, Allen MD, et al. Clinical toxicity of furosemide in hospitalized patients. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J*, 1977, 94: 6-13.
46. Lowe J, Gray J, Henry DA, et al. Adverse reactions to frusemide in hospital inpatients. *Br Med J*, 1979, 2: 360-362.
47. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64: 543-552.
48. Cha SA, Yun JS, Lim TS, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*, 2016, 40: e7.
49. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 135-141.
50. Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, dementia and hypoglycemia. *Can J Diabetes*, 2016, 40: 73-76.
51. Zhao Y, Kachroo S, Kawabata H, et al. Association between hypoglycemia and fall-related fractures and health care utilization in older veterans with type 2 diabetes. *Endocr Pract*, 2016, 22: 196-204.
52. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15: 1401-12.
53. Nicolle LE, Capuano G, Fung A, et al. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med*, 2014, 126: 7-17.
54. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 984-93.
55. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013, 27: 479-484.
56. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 1109-1119.
57. Bohannon NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21: 451-456.
58. Rudofsky G, Baldycheva I, Johnsson E, et al. Genital infections and relation to body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin. *Diabetologia*, 2015, 58: 759-P.
59. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013, 27: 473-478.
60. Nicolle LE, Capuano G, Fung A, et al. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med*, 2014, 126: 7-17.
61. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 262-274.
62. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>. Published January 7, 2016. Accessed June 10, 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лебедев Денис Андреевич – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, Санкт-Петербург, Россия

Бабенко Алина Юрьевна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, Санкт-Петербург, Россия

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»
+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, М.В. ГОЛШМИД¹, И.М. КУЗЬМИНА², И.И. СЕНИЦИНА¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России² НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА

С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В статье обсуждаются новые данные, полученные в ходе выполнения нескольких крупных обсервационных исследований, в которых оценивали качество профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, в современной популяции. Обсуждается проблема недостаточно частого использования гиполипидемических препаратов в современной клинической практике. Приводятся новые данные о преимуществах применения статинов, и в частности аторвастатина, с целью не только вторичной, но и первичной профилактики, а также о сохранении эффективности и безопасности терапии статинами в течение длительного периода. Рассматриваются возможные преимущества применения аторвастатина, включая возможность более быстрого достижения клинического эффекта, которое было отмечено в ходе выполнения РКИ, что может играть роль при выборе определенного статина в определенных клинических ситуациях. Обсуждаются недавно опубликованные результаты анализа данных об участниках исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm), которые были получены при длительном наблюдении. Приводятся новые данные о, возможно, чрезмерно консервативном подходе к выбору целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, которые были получены в ходе выполнения крупных обсервационных исследований. Рассматривается современная концепция «изначальной профилактики» сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Приводятся недавно полученные данные об особенностях применения аторвастатина в клинической практике, которые могут стать дополнительным основанием для увеличения частоты его применения в клинической практике с целью как вторичной, так и первичной профилактики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, статины, аторвастатин, первичная профилактика, вторичная профилактика.

S.R. GILYAREVSKY¹, M.V. GOLSHMID¹, I.M. KUZMINA², I.I. SINITSINA¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia² Sklifosovsky First Aid Research Institute

NEW CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF ATORVASTATIN FOR PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF COMPLICATIONS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

The article discusses new data obtained in the course of several large observational studies evaluating the quality of prevention of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis in the modern population. It also considers the the problem of insufficiently frequent use of lipid-lowering drugs in modern clinical practice. New data are presented on the benefits of using statins, in particular atorvastatin, for the purpose of not only secondary, but also primary prevention, as well as the preservation of the efficacy and safety of statin therapy over a long period. Possible benefits of using atorvastatin are discussed, including the possibility of more rapid achievement of the clinical effect that was reported during the randomized controlled clinical trial, which can play a role in the choice of certain statins in certain clinical situations. The recently published results of the analysis of data on the subjects of the ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) study, which were obtained with long-term follow-up, are discussed. The article considers the new data on the probably excessively conservative approach to the selection of target levels of low-density lipoprotein cholesterol in the blood that were obtained during the large observational studies. The modern concept of “primary prevention” of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis is considered. The recent data presented in the article include the features of the use of atorvastatin in clinical practice, which may be an additional reason for increasing the frequency of its use in clinical practice for the purpose of both secondary and primary prevention.

Keywords: cardiovascular diseases, statins, atorvastatin, primary prevention, secondary prevention.

Если предположить, что число научных статей, посвященных оценке эффективности применения определенного вмешательства, прямо пропорционально частоте использования его возможностей в клинической практике, то проблем с использованием статинов с целью профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний не было бы. К настоящему времени опубликовано не менее 50 000 статей, посвященных эффектам применения статинов или механизмам их действия.

Однако на самом деле, по данным обсервационных исследований, частота применения статинов, даже при использовании современных относительно консервативных подходов к определению тактики их использования, остается недостаточной. Приведем несколько примеров.

НИЗКАЯ ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ В СОВРЕМЕННО КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

По данным исследования, включавшего репрезентативную выборку взрослых лиц 40–75 лет, жителей Соединенного Королевства и США (10 375 и 7 687 участников соответственно), у которых при включении в исследование не было диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ССЗ), но риск их развития в течение 10 лет составлял не менее 7,5%, частота использования статинов с целью первичной профилактики была явно недостаточной [1]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в Соединенном Королевстве и США лица с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) не принимают статины в 46 и 49,7% случаев соответственно.

В соответствии с современными рекомендациями по профилактике развития ССЗ, интенсивность терапии, направленной на снижение риска развития таких заболеваний, должна соответствовать определенному абсолютному риску развития новых ССЗ [2–6]. Для оценки абсолютного риска развития первого ССЗ используют такие многофакторные шкалы риска, как Фремингемские шкалы риска, шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и шкала QRISK, которые были разработаны на основании данных, полученных в ходе выполнения обсервационных когортных исследований [7, 8].

Результаты еще одного современного обсервационного исследования, включавшего почти 100 000 больных с установленным диагнозом ССЗ, оказание медицинской помощи которым оплачивалось страховой компанией США Medicare, также указывали на недостаточно частое применение статинов, а также необоснованно невысокую частоту использования интенсивных режимов приема статинов, которые в большинстве случаев показаны в таких случаях [9]. В группе мужчин с ССЗ частота использования высокоинтенсивного, умеренно интенсивного и низкоинтенсивного режима применения статинов составляла 20, 32 и 4% соответственно. Причем 26% больных не соблюдали предписанный режим приема статинов, а 18% больных вообще не принимали статины. В группе женщин

частота использования высокоинтенсивного, умеренно интенсивного и низкоинтенсивного режима применения статинов составляла 12, 28 и 5% соответственно; причем 27% женщин не соблюдали предписанный режим терапии, а 29% женщин вообще не принимали статины. Результаты анализа свидетельствовали о сходном увеличении риска смерти у мужчин и женщин при снижении интенсивности режима приема статинов. Причем наибольшие преимущества по влиянию на риск смерти были связаны с применением интенсивных режимов терапии статинами.

Такие данные обращают на себя особое внимание в связи с осознанием в целом, по-видимому, слишком консервативных подходов к тактике приема статинов.

Однако недавно были получены данные, позволяющие предположить, что рекомендуемые на сегодняшний день подходы к определению показаний к применению статинов с целью первичной профилактики можно считать неоправданно консервативными.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТАХ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, у лиц с низким 10-летним риском развития осложнений ССЗ применение статинов с целью первичной профилактики показано только у лиц с концентрацией ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л [2, 3]. Однако недавно в журнале *Circulation* были опубликованы результаты обсервационного исследования (CCLS – Cooper Center Longitudinal Study) [10], в ходе выполнения которого впервые были получены настораживающие данные о связи между концентрацией холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или ХС не-липопротеинов высокой плотности (не-ЛПВП) и смертностью от осложнений ССЗ у лиц, не имеющих в анамнезе диагностированного ССЗ, у которых расчетный риск ССЗ в течение 10 лет соответствует менее 7,5%. Результаты исследования, включавшего 36 375 участников (72% мужчин, медиана возраста 42 года; медиана продолжительности наблюдения 26,8 года), свидетельствовали о том, что по сравнению с подгруппой лиц с концентрацией ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л отмечалось статистически значимое увеличение риска смерти от осложнений ССЗ в подгруппах лиц с уровнем ХС ЛПНП в диапазоне от 2,6 до 3,34 ммоль/л (отношение риска 1,4 при 95% ДИ от 1,1 до 1,7), от 3,35 до 4,13 ммоль/л (отношение риска 1,3 при 95% ДИ от 1,1 до 1,6), от 4,14 до 4,92 ммоль/л (отношение риска 1,9 при 95% ДИ от 1,5 до 2,4) и 4,92 ммоль/л или более (отношение риска 1,7 при 95% ДИ от 1,3 до 2,3). По данным анализа, выполненного с учетом факторов риска ССЗ, сохранялась статистически значимая связь между концентрацией ХС ЛПНП в диапазоне от 4,14 до 4,9 ммоль/л и 4,92 ммоль/л или более и смертностью от осложнений ССЗ (отношение риска для концентрации ХС ЛПНП в диапазоне от 4,14 до 4,9 ммоль/л достигало 1,7 при 95% ДИ от 1,4 до 2,2, для концентрации ХС ЛПНП 4,92 ммоль/л и более – 1,5 при 95% ДИ от 1,2 до 2,1). При ограничении анализа данными об участниках, у которых 10-летний риск осложнений ССЗ был менее 5%,

не отмечалось уменьшения силы связи между концентрацией ХС ЛПНП и ХС не-ЛПНП со смертностью от осложнений ССЗ. Таким образом, впервые получены данные о том, что в подгруппе лиц с низким риском развития ССЗ концентрация ХС ЛПНП в крови 4,4 ммоль/л и более была независимо связана с увеличением на 50–80% относительного риска развития осложнений ССЗ. Такие данные в будущем могут стать одним из оснований для изменения тактики применения статинов с расширением показаний к их использованию.

В пользу применения гиполипидемической терапии с целью профилактики развития бессимптомного атеросклероза при более низких концентрациях ХС ЛПНП свидетельствуют, по крайней мере отчасти, и результаты проспективного обсервационного исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) [11], включавшего лиц без известных ФР ССЗ. В исследование было включено 4184 участника, служащих Bank Santander Headquarters (Мадрид, Испания), в возрасте 40–54 лет. У 1779 участников отсутствовали известные факторы риска (средний возраст $45 \pm 4,1$ года; 50,3% женщин); причем у части участников ($n = 740$) уровень ФР считался оптимальным (АД менее 120/80 мм рт.ст., концентрация общего ХС менее 5,18 ммоль/л, уровень глюкозы в крови натощак менее 5,6 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина менее 5,7 ммоль/л).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что распространенность субклинического атеросклероза (наличие признаков атеросклеротических бляшек или кальцификации коронарных артерий) достигала 49,7%. Причем такие факторы, как мужской пол, возраст и концентрация ХС ЛПНП, были независимо связаны как с наличием, так и распространенностью атеросклероза и в подгруппе лиц, не имеющих известных факторов риска, и в подгруппе лиц с оптимальной выраженностью факторов риска. Так, при увеличении концентрации ХС ЛПНП на каждые 0,26 ммоль/л отношение шансов у лиц без известных ФР и лиц с оптимальной выраженностью ФР составляло 1,14 и 1,18 соответственно. Причем с увеличением концентрации ХС ЛПНП отмечалось линейное и статистически значимое увеличение распространенности атеросклероза, частота которого составляла 11% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 1,55 до 1,81 ммоль/л и 64% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 3,9 до 1,81 ммоль/л ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что атеросклероз развивается у лиц среднего возраста при отсутствии известных ФР даже при уровнях ХС ЛПНП, которые в настоящее время считаются нормальными или оптимальными. Это следует учитывать при обсуждении подходов к так называемой изначальной профилактике («primordial prevention») ССЗ, при которой воздействуют не только на ФР развития осложнений ССЗ, но и на профилактику самих ФР.

Очевидно, что решить проблему профилактики развития атеросклероза только с помощью вмешательств, направленных на изменение образа жизни, невозможно. Так, результаты обсервационного исследования, выпол-

ненного в Швеции [12], в которое был включен 20 721 мужчина (возраст от 45 до 79 лет) при отсутствии указаний в анамнезе на рак, ССЗ, сахарный диабет или артериальную гипертензию и при отсутствии повышенного уровня ХС в крови, свидетельствовали о возможности снижения относительного риска развития (ОР) инфаркта миокарда в течение 12 лет наблюдения на 86% (ОР = 0,14 при 95% ДИ от 0,04 до 0,43) при наличии 5 факторов, определяющих низкий риск развития такого исхода. Однако все 5 факторов низкого риска: здоровое питание; умеренное потребление алкоголя от 10 до 30 г/день; отсутствие курения; достаточный уровень физической активности – ходьба или езда на велосипеде не менее 40 мин в день и более, интенсивные нагрузки в течение не менее 1 часа один раз в неделю; окружность талии менее 95 см – выявлялись лишь у 1% мужчин.

ВЫБОР СТАТИНА С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Выбор статина в настоящее время определяется прежде всего его мощностью, т. е. способностью снижать концентрацию ХС ЛПНП в крови, и в определенной степени доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ). К мощным статинам, с помощью которых можно обеспечивать интенсивные режимы их применения, в настоящее время относят только аторвастатин и розувастатин. Причем эффективность приема аторвастатина была подтверждена в большем числе РКИ, которые выполнялись не только с целью вторичной, но и первичной профилактики. Так, до сих пор продолжают обсуждаться результаты исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) [13]. Поводом для такого обсуждения стали недавно опубликованные результаты длительного (в течение 16 лет) наблюдения за участниками исследования ASCOT-LLA [14]. Напомним, что результаты этого крупного исследования свидетельствовали о том, что у больных с артериальной гипертензией и нормальным или незначительно повышенным уровнем ХС в крови применение статинов снижает риск развития осложнений ишемической болезни сердца [13]. Прием аторвастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо в среднем в течение 3,3 года снижал комбинированный показатель частоты развития несмертельного инфаркта миокарда и смертности от ИБС на 36% (при снижении абсолютного риска развития таких неблагоприятных исходов на 1,1%). Средняя концентрация общего ХС в крови исходно составляла 5,5 ммоль/л; в группах аторвастатина и плацебо этот показатель снизился на 1,3 и 0,3 ммоль/л соответственно. Следует напомнить, что после опубликования результатов ASCOT-LLA некоторые эксперты [15] указывали на то, что преждевременное завершение исследования затрудняет анализ возможных отдаленных эффектов применения статина. В частности, оставалось неизвест-

ным, будут ли при более длительном применении статинов сохраняться достигнутые в ходе выполнения исследования положительные эффекты. После завершения исследования ASCOT-LLA больным рекомендовали либо продолжить прием небольшой дозы статина, либо начать его применение, так что к концу исследования ASCOT-BPLA (другая часть исследования ASCOT, в которой оценивалась тактика применения антигипертензивных препаратов) частота использования статина в группе больных, которые первоначально распределялись в группу аторвастатина и группу плацебо, достигала 63 и 56% соответственно. Недавно опубликованные результаты длительного наблюдения (в течение 16 лет, т.е. более чем в течение 10 лет после завершения РКИ) за участниками исследования ASCOT-LLA свидетельствовали о статистически значимом снижении на 15% смертности от осложнений ССЗ в группе применения статина по сравнению с группой приема плацебо в ходе выполнения основной части исследования ASCOT-LLA (отношение риска 0,85 при 95% доверительном интервале от 0,72 до 0,99; $p = 0,0395$). Таким образом, более раннее начало приема статина в течение многих лет обуславливает влияние на прогноз, даже при использовании его в низкой дозе.

Однако в некоторых случаях на выбор определенного статина могут влиять не только данные о сохранении его эффектов в течение многих лет, но и подтверждение быстрого достижения клинического эффекта, или так называемый показатель продолжительности периода до развития преимуществ (ППРП).

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРИОДА ДО РАЗВИТИЯ ПРЕИМУЩЕСТВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Очевидно, что показатель ППРП может иметь значение при оценке эффективности вмешательств у пациентов 2 групп: 1) у лиц с очень высоким риском развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, включая больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или лиц, имеющих 10-летний расчетный риск развития инфаркта миокарда или инсульта более 20%; 2) у лиц очень пожилого возраста, у которых имеется ограниченная продолжительность жизни.

В отношении лиц очень пожилого возраста необходимость оценки показателя ППРП касается случаев назначения статинов с целью первичной профилактики, так как с целью вторичной профилактики статины применяют независимо от возраста и предполагаемой продолжительности жизни.

К настоящему моменту выполнено более 20 крупных рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований по оценке эффективности применения статинов; причем в большинстве из них отмечена статистически значимая эффективность, которую оценивали по основному показателю частоты развития неблагоприятных исходов. В некоторых из таких РКИ эффекты приема статина сравнивали с плацебо [13, 16–28], а в других сравнивали эффективность применения разных статинов

или разных доз одного и того же статина [29–31]. Кроме того, были выполнены исследования, подтверждающие эффективность применения гиполипидемических препаратов, которые относятся к другим классам (холестирамин, гемфиброзил, эзетимиб, эволокумаб, алирокумаб и анацетрапид) [32–38].

В ходе выполнения анализа, результаты которого недавно были опубликованы, показатель ППРП оценивали с помощью визуальной оценки кривых Каплана – Мейера, отражающих частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основные показатели, которые были получены в РКИ гиполипидемических препаратов [39]. В целом в 24 РКИ ППРП варьировала между 1 и 36 мес. (в среднем 13,1 мес.); причем в РКИ по сравнительной оценке статинов с плацебо ($n = 14$) средняя ППРП составляла 11,1 мес., а во всех РКИ статинов в целом ($n = 17$) – 10,3 мес. В РКИ по оценке эффектов других гиполипидемических препаратов средняя ППРП достигала 20 мес. ($n = 7$). Следует отметить, что в обоих исследованиях (EINSTEIN и ODYSSEY) по оценке эффектов применения ингибиторов фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 – PCSK9) ППРП составляла 12 мес. [36, 37].

В ходе выполнения анализа кривых Каплана – Мейера для основного показателя для каждого РКИ строили суммарную кривую с помощью вычитания из данных группы сравнения данных для группы вмешательства. Точка пересечения суммарной кривой с осью X (осью абсцисс), отражающей продолжительность периода наблюдения в ходе исследований, соответствовала точке достижения ППРП для каждого РКИ. Естественно, что такой анализ позволял рассчитать лишь приближение к ППРП, так как в него включали кривые Каплана – Мейера, построенные для отдельных исследований в целом, но не индивидуальные данные об участниках исследований. С целью уменьшения искажений в анализ было включено только 15 из 24 РКИ.

По мнению авторов анализа [39], на выявленные различия по ППРП могло повлиять несколько факторов, включая такие как: 1) число развившихся неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, которое зависит как от объема выборки, так и от частоты развития неблагоприятных исходов; 2) исходная концентрация ХС ЛПНП; 3) выраженность снижения ХС ЛПНП; 4) показание к применению статинов (например, такие как первичная профилактика ССЗ, коронарная болезнь сердца (КБС) со стабильным течением; вторичная профилактика после перенесенного ОКС); 5) особенность применяемого препарата (статины или гиполипидемические средства, отличные от статинов).

Очевидно, что преимущества в группе лечения не проявятся до тех пор, пока не разовьется хотя бы несколько неблагоприятных исходов. Число неблагоприятных исходов зависит от числа больных, у которых имеется риск развития изучаемого исхода (объем выборки) и частоты развития такого исхода. Например, в ходе выполнения исследования, в котором разовьется 200 исходов в течение первых 6 мес., имеется более высокая вероят-

ность раннего выявления преимуществ по сравнению с исследованием, в котором за такой же период разовьется только 20 исходов.

С другой стороны, можно предполагать, что имеется связь между выраженностью снижения концентрации ХС ЛПНП и степенью снижения риска развития осложнений ССЗ. В ходе выполнения анализа результатов РКИ статинов было установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови на каждый 1 ммоль/л соответствует СОР развития осложнений ССЗ на 22% [40]. В ходе выполнения исследований статинов по сравнению с исследованиями гиполипидемических препаратов, не относящихся к классу статинов, при снижении концентрации ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л в течение первого года СОР осложнений ССЗ составляло 9%, а в последующие года – 22–28% [40]. В целом можно предполагать, что чем более выражено снижение числа неблагоприятных исходов, тем меньше будет ППРП. Однако результаты анализа графиков свидетельствовали о слабой связи между такими показателями [39].

Исходную концентрацию ХС ЛПНП также теоретически можно рассматривать как фактор, влияющий на ППРП. Для каждого определенного относительного снижения концентрации ХС ЛПНП в процентах абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП будет увеличиваться с увеличением исходной концентрации ХС ЛПНП, т.е. более высокий исходный уровень ХС ЛПНП будет сопровождаться более выраженным его абсолютным снижением. Очень высокий исходный уровень ХС ЛПНП отмечался в исследовании LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) [33] и исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [17]. Однако ни в одном из них ППРП не была особенно короткой. После получения результатов исследования 4S по этическим соображениям стали считать нецелесообразным оставлять без лечения больных с таким высоким уровнем ХС ЛПНП. Учитывая, что оба указанных исследования завершились с положительным результатом, можно считать, что ППРП не связана с исходным ХС ЛПНП. Характеристики участников исследования, вероятно, могут влиять на ППРП. В когорте больных с ОКС частота развития неблагоприятных исходов существенно выше по сравнению с когортой больных со стабильным течением КБС. Более высокая частота таких исходов в ранние сроки после рандомизации могла бы быть прогностическим фактором меньшей ППРП.

Применение статинов может оказывать положительные эффекты в ранние сроки после начала их приема за счет положительного влияния на несколько патофизиологических звеньев заболевания у больных с ОКС, включая такие как дисфункция эндотелия, воспаление, реактивность тромбоцитов и повышенная свертываемость крови [41, 42]. Распространено мнение о том, что прием статинов у таких больных оказывает положительное влияние на риск развития осложнений ССЗ в ранние сроки после начала их применения именно за счет таких механизмов. В связи с этим следует напомнить, что в ходе выполнения крупного РКИ IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [35] по оценке эффективности добавления эзетимиба по сравнению с

плацебо к симвастатину у больных, недавно перенесших ОКС, ППРП не была короткой, т.е. применение гиполипидемического препарата, не относящегося к классу статинов, не сопровождалось более ранним началом клинического эффекта. Известно, что в отсутствие ОКС ППРП была сходной у лиц без установленного диагноза КБС и у больных со стабильным течением КБС. В ходе выполнения исследований статинов с целью первичной профилактики ППРП варьировала в очень широком диапазоне – от 1 до 30 мес. [13, 25].

Ну и наконец, наиболее сложный и важный вопрос: зависит ли ППРП от того, какой конкретно препарат применяется для снижения концентрации ХС ЛПНП? Имеющиеся доказательные данные позволяют предположить о правомочности гипотезы о влиянии приема конкретного статина на ППРП.

Результаты анализа, выполненного R.J. Barter и D.D. Waters [39], свидетельствуют о том, что в целом в 17 РКИ статинов ППРП в среднем составляла 10,3 мес., в то время как в 7 РКИ гиполипидемических препаратов, относящихся к другим классам, она в среднем достигала 20 мес. Результаты раздельного анализа РКИ, в которых изучались разные статины, указывали на то, что при применении аторвастатина ППРП была меньше по сравнению с использованием других статинов. В ходе выполнения 6 РКИ по оценке эффективности применения аторвастатина ППРП в среднем составляла лишь 4,75 мес., в то время как в 11 РКИ по оценке эффекта других статинов ППРП достигала в среднем 13,4 мес.

Почему прием аторвастатина мог сопровождаться меньшей ППРП? Ранее возможные факторы, определяющие снижение ППРП, указывались в данной статье. Имеются данные о том, что при метаболизме аторвастатина образуются активные метаболиты, которые действуют как антиоксиданты и оказывают благоприятное влияние на липопротеины [43–45]. Наличие сопоставимых по таким эффектам метаболитов не отмечено [39]. В частности, имеются данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что только активные метаболиты аторвастатина специфически подавляют окисление мелких плотных частиц ХС ЛПНП [44].

Следует отметить, что обсуждаемый анализ имеет ряд ограничений. В частности, в момент расхождения кривых Каплана – Мейера различия между группами в большинстве случаев не достигали уровня статистической значимости, и, за одним исключением [41], авторы включенных в анализ РКИ не рассчитывали, в какой момент различия между группами становились статистически значимыми. Причем нужно помнить о том, что при выявлении статистической значимости различий между группами исследование могло прекращаться досрочно [13, 21]. Кроме того, определение точки расхождения могло, по крайней мере отчасти, определяться субъективными факторами и изменяться в зависимости от графического представления результатов РКИ. В частности, при представлении на графике преимущественно интересующей области возможного расхождения кривых изменялись результаты установления точки расхождения кривых [35].

НОВЫЕ ДАННЫЕ О БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

По мере накопления опыта практического применения статинов в целом стала очевидна безопасность их длительного приема. Несмотря на возможность развития токсического влияния статинов на печень, такой побочный эффект, по данным, полученным в течение 22 лет, отмечается настолько редко (1,2 на 100 000 леченых с развитием такого побочного эффекта обычно через 3–4 мес. от начала терапии) [46], что эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов не рекомендуют в качестве стандартной тактики оценку концентрации биохимических показателей функции печени у больных, принимающих статины [47], так как не были получены подтверждения ее эффективности для прогнозирования или предупреждения редких случаев тяжелого поражения печени, обусловленного применением статинов [48]. Более того, использование статинов считается безопасным у больных со стабильным течением таких болезней печени, как гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени и аутоиммунный гепатит, а также у больных, перенесших трансплантацию печени [49].

Небольшое увеличение относительного риска развития сахарного диабета на 9% в целом при использовании статинов свидетельствует о том, что такое нежелательное

явление отмечается преимущественно у лиц с преддиабетом [50].

Симптомы поражения мышц при применении статинов в клинической практике отмечались на порядок чаще, чем в ходе выполнения РКИ, что позволяет предположить в данном случае эффект ноцебо [51]. Напомним, что под эффектом ноцебо (от *лат.* *носебо* – «я поврежу») понимают сообщение об отрицательном действии препарата, которое основано только на отрицательном мнении человека о данном препарате или на предполагаемых отрицательных последствиях его применения [52].

В соответствии с новым вариантом клинических рекомендаций по тактике лечения артериальной гипертензии [53], для больных с артериальной гипертензией, риск развития осложнений ССЗ у которых соответствует даже низкому, считается обоснованным учитывать применение статинов с целью снижения концентрации ХС ЛПНП в крови менее 3 ммоль/л. В связи с этим следует обсудить недавно опубликованные результаты анализа данных об участниках исследования ASCOT-LLA, которое было посвящено сравнению частоты регистрации побочных эффектов, обусловленных приемом статинов, в период приема аторвастатина или плацебо с использованием слепого метода в ходе выполнения основной части РКИ и в период наблюдения после завершения приема исследуемых препаратов с использованием слепого метода, а также в период перехода на открытый прием такого статина [54]. Результаты этого анализа свидетельствовали о том, что в

ЛИПРИМАР®
ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

Для выбора Липримара
у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!

СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия: – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип IIIa и IIIb по классификации Фредриксона), когда диета и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гиперлипидемия, назофарингит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149–58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685–96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220–228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711–1718. 6. Amarencio P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549–559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01–260418.



Реклама

000 «Пфайзер»
Москва, 123112, Пресненская наб., 10,
комплекс «Башня на набережной», блок С.
Тел.: +7 (495) 287-50-00; факс: +7 (495) 287-53-00
www.pfizer.com



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.

PP-1802-0322 20.06.2018

период РКИ (медиана продолжительности 3,3 года) частота развития симптомов поражения мышц, обусловленных приемом исследуемого препарата в группе atorvastatina и группе плацебо, составляла 2,03 и 2% в год соответственно (отношение риска 1,03 при 95% ДИ от 0,88 до 1,21; $p = 0,72$), частота сообщений о развитии эректильной дисфункции – 1,86 и 2,14% в год соответственно (отношение риска 0,88 при 95% ДИ от 0,75 до 1,04; $p = 0,13$), т. е. группы не различались по таким показателям. Более того, в группе приема atorvastatina по сравнению с группой плацебо отмечалась статистически значимо меньшая частота нарушений сна (1 и 1,46% в год соответственно; отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,56 до 0,85; $p = 0,0005$) при отсутствии различий по частоте развития когнитивных нарушений, которая была в целом очень небольшой (0,2 и 0,22% в год соответственно; отношение риска 0,94 при 95% ДИ от 0,57 до 1,54; $p = 0,81$).

В то же время в период приема atorvastatina по сравнению с отсутствием его приема в ходе наблюдательной части исследования после завершения РКИ частота сообщений о развитии симптомов поражения мышц была статистически значимо на 41% выше (1,26 и 1% в год соответственно; отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 1,1 до 1,79; $p = 0,006$). Не было отмечено других различий по частоте нежелательных явлений между принимающими и непринимающими статины, за исключением симптомов поражения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (8,69 и 7,45% в год соответственно; отношение риска 1,17 при 95% от 1,06 до 1,29; $p = 0,001$) и частоты признаков изменений крови и лимфатической системы (0,88 и 0,64% в год соответственно; отношение риска 1,4 при 95% ДИ от 1,04 до 1,88; $p = 0,03$), которые чаще отмечались при приеме статина.

Таким образом, результаты такого анализа указывают на то, что большинство нежелательных эффектов приема статинов обусловлены эффектом ноцебо с увеличением частоты сообщений о развитии нежелательных явлений, обусловленных симптомами поражения мышц, только в период приема atorvastatina без использования слепого метода. По мнению авторов анализа, полученные данные свидетельствуют о необходимости помнить и врачам, и пациентам о том, что большинство отмечаемых нежелательных явлений при использовании статинов не имеют причинно-следственной связи с их использованием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеется много новых данных о преимуществах применения статинов, и в частности atorvastatina, с целью не только вторичной, но и первичной профилактики, а также о сохранении эффективности и безопасности терапии статинами в течение длительного периода. К преимуществам применения atorvastatina следует отнести возможность более быстрого достижения клинического эффекта, которое было отмечено в ходе выполнения РКИ, что может играть роль при выборе определенного статина в определенных клинических ситуациях. Приведенные в статье новые данные об особенностях применения atorvastatina должны способствовать увеличению частоты применения статинов в клинической практике, которая в настоящее время не соответствует оптимальной.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ueda P, Lung TW, Lu Y, et al. Treatment gaps and potential cardiovascular risk reduction from expanded statin use in the US and England. *PLoS One*, 2018 Mar 21, 13(3): e0190688. doi: 10.1371/journal.pone.0190688.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*, 2014, 129(25 suppl 2): S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
4. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2935–2959. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: lipid modification—cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg181>. Accessed July 26, 2014.
6. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 2014, 100: ii1–67. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305693.
7. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*, 2010, 121: 1768–1777. PMID: 20404268 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849166.
8. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1209–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.020.
9. Musich S, Wang SS, Schwabek K, et al. Underutilization of Statin Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Among Older Adults. *Popul Health Manag*, 2018 Jun 12. doi: 10.1089/pop.2018.0051. [Epub ahead of print].
10. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Results From the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*, 2018. Originally published 20 Aug 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.
11. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 2979–2991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
12. Akesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1299–1306. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190.
13. 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: 1149–1158.
14. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian

- Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*, 2018 Aug 24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8. [Epub ahead of print].
15. Ravnskov U. Correspondence. *Lancet*, 2003, 361: 1986. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13559-3.
 16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001-1009. doi: 10.1056/NEJM199610033351401.
 17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027.
 18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
 19. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711-1718. doi: 10.1001/jama.285.13.1711.
 20. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1301-1308. doi: 10.1056/NEJM199511163332001.
 21. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
 22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22.
 23. Downs JR, Clearfield M, Weiss S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998, 279: 1615-1622.
 24. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349-1357.
 25. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2021-2031.
 26. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
 27. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368: 1155-1163. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69472-5.
 28. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 2181-2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
 29. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504. doi: 10.1056/NEJMoa040583.
 30. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa050461.
 31. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437-2445. doi: 10.1001/jama.294.19.2437.
 32. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, 341: 410-418. doi: 10.1056/NEJM199908053410604.
 33. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA*, 1984, 251: 35-64. doi: 10.1001/jama.1984.03340270029025.
 34. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med*, 1987, 317: 1237-1245. doi: 10.1056/NEJM198711123172001.
 35. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
 36. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
 37. Steg PG. ODYSSEY Outcomes trial, presented March 10, 2018, at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acc-2018>, accessed April 6, 2018.
 38. The HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
 39. Barter PJ, Waters DD. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2018 Apr 21. doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.006. [Epub ahead of print].
 40. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016, 388: 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
 41. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1405-1410. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.077.
 42. Waters DD. Cholesterol lowering: should it continue to be the last thing we do? *Circulation*, 1999, 99: 3215-3217.
 43. Mason RP, Walter MF, Day CA, et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem*, 2006, 281: 9337-9345. doi: 10.1074/jbc.M513000200.
 44. Jacob RF, Walter MF, Self-Medlin Y, et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62: 160-166. doi: 10.1097/FJC.0b013e318294998d.
 45. Mason RP, Sherratt SCR, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68: 33-40. doi: 10.1097/FJC.0000000000000379.
 46. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*, 2012, 56: 374-380. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.023.
 47. FDA announces safety changes in labeling for some cholesterol-lowering drugs [Internet]. [cited 2016 May 4]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm293623.htm>.
 48. FDA Expands Advice on Statin Risks [Internet]. [cited 2016 Jun 9]. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>.
 49. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force null. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014 Jun, 8(Suppl 3): S47-57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
 50. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
 51. Saxon DR, Eckel RH. Statin Intolerance: A Literature Review and Management Strategies. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59: 153-164. doi: 10.1016/j.pcad.2016.07.009.
 52. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub*, 2014, 26(2): 100-107.
 53. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018 Sep 1, 39(33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 54. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2473-2481. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Синицина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ В КАРДИОЛОГИИ

Современная клиническая практика предусматривает обязательное использование результатов лабораторных исследований, международный опыт свидетельствует о потребности клиники в лабораторной информации для принятия до 70% медицинских решений. Несмотря на обилие предлагаемых к использованию биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, высокая диагностическая эффективность с достаточным уровнем доказательности показана далеко не для всех. В статье рассмотрены возможности современной лаборатории в определении маркеров повреждения миокарда (тропонины, сердечный белок, связывающий жирные кислоты), миокардиального стресса (натрийуретические пептиды) и нейрогуморальной регуляции (копептин), диагностическая и прогностическая значимость данных исследований.

Ключевые слова: биомаркеры, тропонин I высокочувствительный, тропонин T высокочувствительный, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, копептин, BNP, NT-proBNP, MR-proANP.

O.V. DYMOVA, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

MODERN BIOMARKERS IN CARDIOLOGY

Modern clinical practice requires obligatory use of results of laboratory researches, international experience demonstrates the need of the clinic in laboratory information for making up to 70% of medical decisions. Described a large number of biomarkers of cardiovascular diseases, high diagnostic efficiency with sufficient level of evidence is shown not for all. In article the possibilities of a modern laboratory in determining markers of myocardium damage (troponins, hFABP), myocardial stress (natriuretic peptides) and neurohumoral regulation (copeptin), the diagnostic and predictive importance of these researches are considered.

Keywords: Biomarker, TnI hs, TnT hs, hFABP, copeptin, BNP, NT-proBNP, MR-proANP.

Современная клиническая практика предусматривает обязательное использование результатов лабораторных исследований: международный опыт свидетельствует о потребности клиники в лабораторной информации для принятия до 70% медицинских решений [1]. В настоящее время разрабатывается достаточно большое количество различных биомаркеров, которые способны охарактеризовать различные патофизиологические процессы при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Согласно определению, биомаркеры – количественно определяемые лабораторные показатели, индикаторы биологических процессов в норме, при патологии, при мониторинге проводимой терапии [2]. Согласно требованиям концепции SMART, биомаркер должен быть чувствительным и специфичным (Specific and Sensitive), измеряемым (Measurable), доступным (Available and Affordable), воспроизводимым (Responsive and Reproducible) и своевременным (Timely) [3].

Биохимические маркеры патофизиологических процессов при ССЗ можно условно подразделить на следующие пять групп:

1. Маркеры повреждения кардиомиоцитов – сердечные тропонины I, T (TnI, TnT), сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (hFABP).
2. Маркеры миокардиального стресса, оценивающие функцию кардиомиоцитов – натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP, ANP, proANP), ST2, маркер фиброза миокарда галектин-3.
3. Маркеры нейрогуморальной регуляции – копептин

(С-концевая часть прогормона вазопрессина), MR-проаденомедуллин.

4. Маркеры воспаления – высокочувствительный С-реактивный протеин (hsCRP), фибриноген, GDF-15, провоспалительные цитокины, антимиокардиальные антитела.
5. Маркеры нестабильности атеросклеротических бляшек, активации тромбоцитов – матриксные металлопротеиназы (MMPs), миелопероксидаза (MPO), плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), растворимый комплекс sCD40L и др.

Несмотря на такое обилие предлагаемых к использованию биомаркеров ССЗ, высокая диагностическая эффективность с достаточным уровнем доказательности показана далеко не для всех. Не все биомаркеры также еще доступны для широкого применения в клинике и в связи с отсутствием разработанных тест-систем, имеющих регистрационное удостоверение на территории нашей страны, позволяющих лаборатории выдавать результаты настолько быстро, насколько этого требует клиническая ситуация.

Приоритетной задачей лаборатории в стационарах кардиологического профиля должна быть организация эффективной и своевременной диагностики при неотложных состояниях, лаборатория должна обеспечить быструю (в течение не более 30–60 минут) круглосуточную выдачу клиницистам результатов определения биомаркеров первых двух-трех групп (обязательно – маркеры повреждения и миокардиального стресса, желательно – маркеры нейрогуморальной регуляции), в идеале

обеспечивая мониторинг состояния пациентов в режиме реального времени.

Во всех ситуациях, когда предъявляются столь серьезные требования к скорости сообщения результата клиницисту, лаборатории так или иначе приходится обращаться к концепции выполнения лабораторных исследований не в лаборатории, а у постели больного (технологии Point-of-Care, РОСТ). Традиционно эти два подхода противопоставляются. Преимущества и недостатки каждого из них приведены в *таблице 1*. Использование РОС-технологий целесообразно там, где это дает улучшение результатов лечения в сравнении с проведением исследований в лаборатории, однако при выборе данной концепции необходимо минимизировать ее недостатки: должны быть выбраны максимально надежные, но в то же время максимально простые анализаторы, а также сотрудниками лаборатории должны быть решены все вопросы выполнения процедур внутрилабораторного контроля качества и внешней оценки качества исследований.

Рассмотрим подробнее возможности современной лаборатории в определении маркеров повреждения миокардиального стресса и нейрогуморальной регуляции, диагностическую и прогностическую значимость данных исследований.

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ. ТРОПОНИНЫ

Тропонины Т и I – высокочувствительные и специфичные для миокарда маркеры. Тропонин – универсальная для поперечно-полосатой мускулатуры белковая структура, однако абсолютная специфичность молекул миокардиального TnI и TnT определяется уникальностью аминокислотной последовательности, отличающейся от аминокислотной последовательности тропонинов скелетных мышц.

С развитием технологий и внедрением в рутинную практику высокочувствительных методов определения тропонинов данный тест становится относительно ранним маркером повреждения кардиомиоцитов – современные технологии позволяют определить диагностически значимые уровни концентраций уже спустя 3 часа после неблагоприятного события.

Однако оборотной стороной такой высокой чувствительности теста стала потеря клинической специфичности данного исследования для диагноза инфаркт миокарда. Повышенные уровни тропонинов могут быть зафиксированы при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, при токсических поражениях миокарда, сердечной недостаточности, после кардиохирургических вмешательств, миокардитах, сепсисе и других состояниях.

Другим недостатком исследований тропонинов является отсутствие стандартизации методов. Различные производители тест-систем используют разные антитела к различным эпитопам молекулы тропонина или даже продуктов его деградации. Все это приводит к тому, что результаты определения тропонинов на различных анализаторах оказываются несопоставимыми.

В связи с перечисленными выше недостатками возникают особенности интерпретации результатов данного теста. Во-первых, при оценке результатов в динамике допустимо сравнение результатов, выполненных только на одном оборудовании. Задачей лаборатории в таких условиях является обеспечение того, чтобы исследования тропонинов выполнялись на тест-системах одного производителя вне зависимости от того, выполнено исследование в приемном покое, в реанимационном или другом отделении стационара. Во-вторых, результаты должны оцениваться в сравнении с верхней границей референсных значений (99-й процентиль), необходимо учитывать наличие «серой зоны». Вся эта информация должна в обязательном порядке быть приведена на бланке результатов лаборатории и доведена до сведения сотрудников клинических подразделений. Для диагностики инфаркта миокарда необходимо использовать специальные алгоритмы или в отдельных случаях дополнительные маркеры, речь о которых пойдет ниже.

На *рисунке 1* приведен возможный алгоритм диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ) [4]. Диагностика ОИМ должна основываться на данных клинической картины, электрокардиографических исследований и исследований кардиомаркеров. Для установления диагноза инфаркта миокарда достаточно двух из трех признаков. В случае типичной клинической и электрокардиографической картины ОИМ диагностическая значимость исследований тропонинов не столь высока, хотя и в этой ситуации данные исследования оказываются значимыми для оценки прогноза.

В случае сомнительной клинической или электрокардиографической картины, именно диагностическая значимость исследований тропонинов оказывается крайне высока. Все используемые в настоящее время алгоритмы

Таблица 1. Преимущества и недостатки концепций выполнения исследований в лаборатории и у постели больного (РОСТ)

В лаборатории	У постели больного (РОСТ)
Плюсы: • Меньше ошибок на аналитическом этапе. • Лаборатории проще управлять анализатором. • Более точные, надежные методы. • Более дешевые методы (не всегда)	Плюсы: • Круглосуточная доступность и быстрота выполнения анализа и получения результата. • Меньше ошибок на ПРЕаналитическом этапе. • Диагностика и лечение критических состояний «в одних руках», постоянный диалог «лаборатория – клиницист»
Минусы: • ПОТЕРЯ ВРЕМЕНИ на доставку пробы в лабораторию, пробоподготовку, выполнение анализа, доставку результатов клиницисту. • Больше ошибок на ПРЕаналитическом этапе. • Отвлечение персонала реанимации для доставки пробы в лабораторию	Минусы: • Менее точные методы (иногда). • Возможны ошибки на аналитическом этапе. • Лаборатории сложнее управлять анализатором. • Более дорогие методы (не всегда)

диагностики ОИМ основываются на серийных измерениях и фиксации изменения (увеличения или снижения) концентрации тропонина в крови в течение промежутка времени (1–3–6 часов в зависимости от используемого алгоритма), именно поэтому к аналитической надежности данных методов предъявляются столь высокие требования.

Высокочувствительное измерение уровня тропонина – количественное исследование. Работать с этим тестом целесообразно как с количественной величиной. В случае если стоит задача дифференцировать нормальное состояние, хронические стабильные заболевания миокарда и повреждения кардиомиоцитов, то чем выше уровень тропонина в крови при однократном исследовании, тем выше вероятность того, что данное повышение связано именно с развитием ОИМ, а в случае хронических стабильных заболеваний миокарда более высокие уровни тропонина связаны с более высоким риском развития неблагоприятных исходов (рис. 2).

Для повышения диагностической значимости исследований тропонинов может быть перспективным подход, основанный на анализе данных нескольких биомаркеров в дополнение к сердечным тропонинам.

Дополнительные маркеры повреждения кардиомиоцитов. Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты и миоглобин

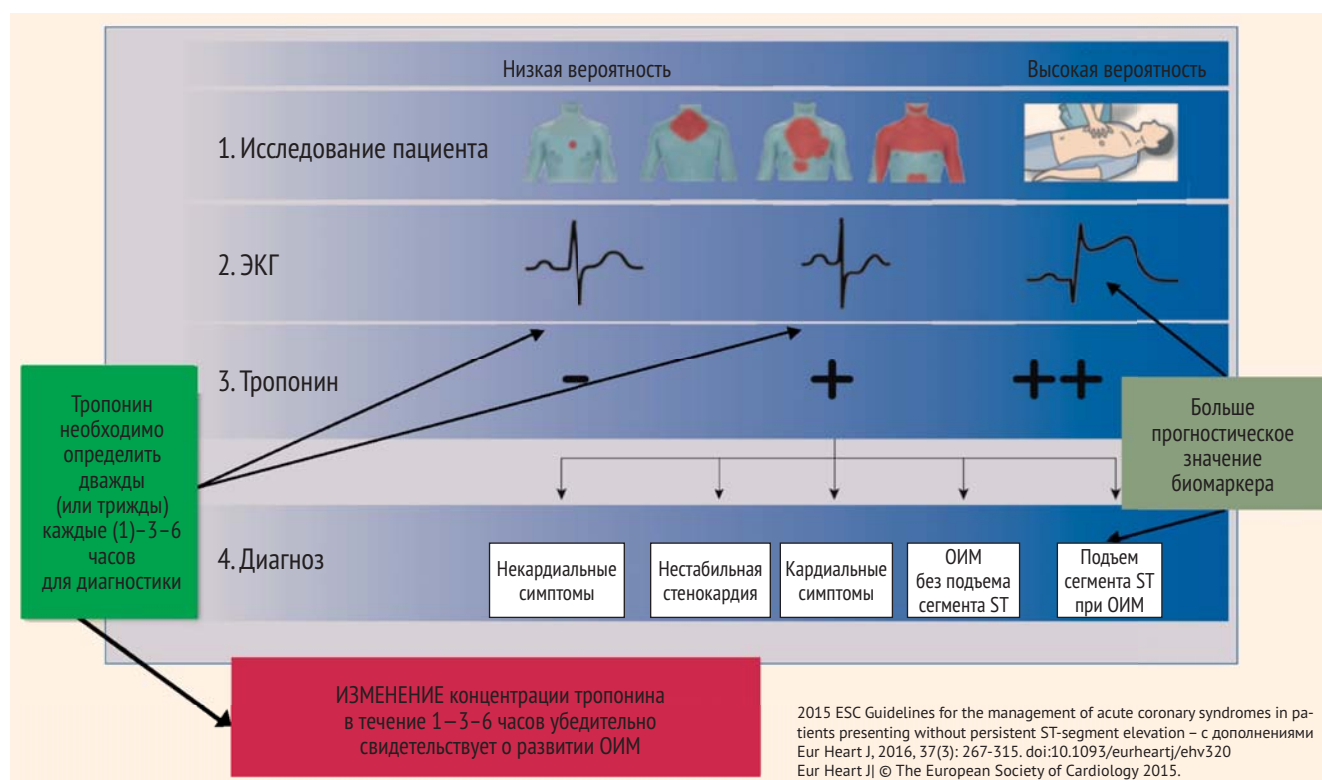
Дополнительными маркерами повреждения кардиомиоцитов, доступными для рутинного определения в лабораториях в настоящее время, являются сердечный белок, связывающий жирные кислоты h-FABP, и миоглобин.

Рисунок 2. Тропоины – диагноз и прогноз



h-FABP – цитозольный белок с низкой молекулярной массой. Высокая специфичность для ткани миокарда (в отличие от миоглобина) позволяет рассматривать его как перспективный маркер для раннего выявления повреждения миокарда (через 1,5–2 часа). В настоящее время доступны не только картриджи для качественного измерения данного белка – создание тест-системы для имунотурбидиметрического определения его концентрации делает возможным его измерение на любом «открытом» биохимическом анализаторе за 15 минут практически в

Рисунок 1. Алгоритм диагностики ОИМ



любой лаборатории, выполняющей биохимические исследования. Однако зависимость его уровня от функции почек является серьезным ограничением его применения.

Диагностическая значимость исследований миоглобина при ОИМ в последние годы сильно снизилась, несмотря на широкую доступность данного теста для количественного определения на биохимических и иммунохимических анализаторах, в РОСТ-диагностике. В настоящее время миоглобин не рекомендуется как маркер ОИМ, однако имеет значение для диагностики повреждения мышц.

И h-FABP, и миоглобин могут быть полезны при диагностике рецидивирующего ИМ или при необходимости выявления повреждения миокарда в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств, поскольку повышенные концентрации тропонинов могут сохраняться на протяжении 5–7–14 дней, а содержание миоглобина и h-FABP должно возвращаться к исходному уровню уже через сутки (5).

Таким образом, все алгоритмы диагностики ОИМ, основанные на использовании маркеров повреждения миокарда, требуют серийных лабораторных исследований в течение нескольких часов. Тем не менее существует протокол, который позволяет исключить ОИМ в момент первого измерения тропонина. Основан данный протокол на одномоментном измерении уровня тропонина и маркера нейрогуморальной регуляции – копептина.

Копептин как биомаркер при сердечно-сосудистых заболеваниях

Копептин является С-концевой частью прогормона вазопрессина. Так как копептин секретируется в эвмилярном вазопрессину количестве, но при этом является стабильной молекулой в отличие от вазопрессина, то измерения уровня копептина можно использовать для суждения об уровне вазопрессина, для которого отсутствует надежная и воспроизводимая методика его определения.

При ОИМ концентрация копептина как маркера эндогенного стресса повышается в то время, когда концентрации маркеров повреждения миокарда (в частности, тропонина) не успевают достичь диагностически значимых уровней. В связи с этим предлагается алгоритм диагностики ОИМ, основанный на одновременном определении концентраций тропонина и копептина в ранние часы от развития болевого приступа (до 3 часов).

При использовании алгоритма «копептин + тропонин» возможно 4 сценария (рис. 3).

Комбинация копептина и hs-тропонина по сравнению с использованием только hs-тропонина имеет преимущества, так как в случае, если концентрация копептина < 10 пмоль/л в сочетании с тропонином в пределах референсных значений (<99-го перцентиля), данный алгоритм позволяет исключать ОИМ с достаточно высокой отрицательной прогностической значимостью (96–99%), а следовательно, отпадает необходимость повторного исследования маркеров повреждения миокарда через 1–3–6 часов – «Сценарий I» [6]. Остальные сце-

Рисунок 3. Возможные сценарии при использовании алгоритма одновременного исследования тропонина и копептина при подозрении на ОИМ

Копептин + тропонин	
ТРОПОНИН Некроз кардио- миоцитов + КОПЕПТИН Эндогенный стресс	I hsTn, копептин не повышены – Исключение ОИМ (ОПЗ 96–99%) - Оценка рисков, нестабильная стенокардия - Некардиальные причины боли
	II hsTn не повышен, копептин > 10 pmol/l – ВНИМАНИЕ! Может быть «Тропонин-негативный» период, развитие ИМбпСТ - Слишком рано назначено исследование - Наблюдение и мониторинг, исключение некардиальных причин боли
	III hsTn повышен, копептин не повышен – Повреждение миокарда - Серийные измерения тропонина - Наблюдение и мониторинг, УМЕРЕННЫЙ риск
	IV hsTn повышен, копептин > 10 pmol/l – Повреждение миокарда - Серийные измерения тропонина - Наблюдение и мониторинг, ВЫСОКИЙ риск

нарии, при которых наблюдается повышение концентраций копептина и/или тропонина, являются менее благополучными. И наиболее опасным среди них, связанным с крайне высоким риском, является сценарий IV, при котором наблюдается повышение и копептина, и тропонина в крови.

В таблице 2 приведена характеристика маркеров повреждения миокарда, перечислены они в том порядке, в котором они могут быть определены и измерены в крови в диагностически значимых концентрациях после развития повреждения кардиомиоцитов, а не в порядке их клинической значимости, поскольку наиболее значимым маркером повреждения кардиомиоцитов в настоящее время продолжает оставаться тропонин благодаря своей высокой специфичности. Однако у пациентов с острым коронарным синдромом при ряде ситуаций не лишены перспективы представляются подходы, основанные на измерении двух и более биомаркеров в дополнение к тропонину, при этом желательно патофизиологически различных.

МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА

Среди биомаркеров, позволяющих оценивать функциональное состояние миокарда, наиболее широко используемыми являются натрийуретические пептиды сердца – гормоны, выделяемые кардиомиоцитами предсердий и желудочков в ответ на растяжение мембран клеток и нейрогуморальные стимулы [7].

Наиболее доступными для рутинного определения являются натрийуретический пептид В-типа (BNP), а также NT-proBNP – маркеры, которые прежде всего служат для исключения диагноза сердечной недостаточности.

Для лаборатории кажется предпочтительным определение NT-proBNP в отличие от BNP, поскольку данная молекула более стабильна *in vitro*, что позволяет избежать проблем и ошибок, связанных с преаналитикой при выполнении данных исследований. Однако нельзя не учитывать сильную зависимость уровня NT-proBNP и MRproANP от функции почек, поэтому при организации работы лаборатории невозможно ограничить функционал лаборатории выполнением исследований только NT-proBNP как более стабильного маркера сердечной недостаточности, желательно в арсенале выполняемых тестов иметь и NT-proBNP, и BNP.

С широким внедрением в рутинную практику работы лабораторий высокочувствительных методов определе-

ния тропонинов данный тест уже перестает считаться только маркером повреждения кардиомиоцитов, а может также являться и маркером функционального состояния клеток, предиктором неблагоприятных исходов при стабильных заболеваниях миокарда.

Остальные маркеры, позволяющие судить о функциональном состоянии миокарда (табл. 3), к сожалению, остаются недоступными для рутинной практики лабораторий. Большинство из них выполняются в настоящий момент времени с помощью иммуноферментного анализа, требующего накопления проб, что исключает возможность своевременного предоставления информации клиницистам, а также далеко не все тест-системы имеют необходимые регистрационные удостоверения.

Таким образом, исследование биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет высокую практическую значимость. Чувствительность биомаркеров значительно улучшилась за последние годы, многие из

Таблица 2. Характеристика маркеров повреждения миокарда

Биомаркер	Специфичность для миокарда	Начало повышения/длительность повышения	Достоинства	Недостатки
h-FABP (рекомендуется количественное определение)	++++	1,5–2 ч/12–24 ч	Высокая чувствительность и специфичность. РАННЯЯ диагностика. Маркер ишемии (возможно)	Быстрое снижение концентрации. Зависимость от функции почек
МБ-КФК mass	+++	2–3 ч/24–36 ч	РАННЯЯ диагностика, диагностика РЕИНФАРКТА	При повреждении мышц снижение чувствительности
Тропонин I <u>hs</u>	+++++	3–4 ч/6–7 дней	Высокая чувствительность и специфичность, оценка риска. Ранние маркеры	Необходимость серийных измерений при диагностике ОИМ, отсутствие стандартизации методов
Тропонин T <u>hs</u>	+++++	3–4 ч/10–14 дней		
Копептин	нет (маркер эндогенного стресса)		Возможность исключения повреждения миокарда в ранние сроки	Необходимость в одновременном определении с тропонином

Таблица 3. Маркеры функционального состояния миокарда

Биомаркер	Патофизиологическая роль	Диагностическая значимость
BNP NT-proBNP ANP MRproANP	Маркеры сердечной недостаточности	Маркеры «миокардиального стресса». Оценка эффективности проводимой терапии. Прогностическая роль. NB! Возможна оценка функциональных и компенсаторных резервов. NB! Зависимость от функции почек (NT-proBNP, MRproANP). Не информативны при применении препаратов, ингибирующих нейтральную эндопептидазу (НЭП)
Тропонины (hs)	Повышается при различных патологических состояниях, приводящих к повреждению кардиомиоцитов	Предиктор неблагоприятных исходов. Прогностический маркер (в дополнение к натрийуретическим пептидам)
GDF-15	Маркер воспаления, секретируется в ответ на стресс и ишемию	Предиктор неблагоприятных исходов
ST2	Рецептор IL-1, участие в воспалении и развитии фиброза	Предикторы неблагоприятных исходов. Маркер отторжения трансплантата сердца. Не зависит от функции почек
Галектин-3	Маркер воспаления и ремоделирования	Прогностическая роль Маркер фиброза миокарда

диагностически значимых тестов стали доступны для выполнения в формате Point-of-Care. Задачей современной лаборатории в учреждениях кардиологического профиля должна быть организация эффективной и своевременной диагностики при неотложных состояниях, лаборатория должна обеспечить быструю (в течение не более 30–60 минут) круглосуточную выдачу клиници-

стам результатов определения биомаркеров повреждения и миокардиального стресса, в идеале обеспечивая мониторинг состояния пациентов в режиме реального времени.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньшиков В.В. Клиническая безопасность пациента и достоверность лабораторной информации (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*, 2013, 6: 29-36. / Menshikov VV. Clinical safety of the patient and reliability of laboratory information (lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2013, 6: 29-36.
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001 Mar, 69(3): 89-95.
3. Kumar M and Sarin SK. Biomarkers of diseases in medicine. *Current Trends in Science. Platinum Jubilee Special*. 2009: 403-417.
4. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
5. Островский О.В., Ткачева В.В., Островская В.О. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии.
6. Спецвыпуск *Лаборатория*, 2013, 2: 31-36. / Ostrovsky OV, Tkacheva VV, Ostrovskaya VO. Laboratory markers of myocardial damage in modern cardiology. *Spetsvypusk Laboratoriya*, 2013, 2: 31-36.
7. Giannitsis E, Mockel M. Clinical Utility of Copeptin and troponin in the Emergency department. 2017.
8. Garg A et al. Clinical Application of Biomarkers in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Review. *Cardiology*, 2017, 136(3): 192-203.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Дымова Ольга Викторовна – к.м.н., заведующая научно-клинической лабораторией ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

М.Н. ДОРОФЕЕВА¹, Ж.М. СИЗОВА¹, Е.В. ШИХ¹, Н.И. ЛАПИДУС¹, К.А. РЫЖИКОВА², Н.П. ДЕНИСЕНКО², Е.А. ГРИШИНА², Д.А. СЫЧЕВ²¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

ВЛИЯНИЕ ОМЕПРАЗОЛА НА ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ АМЛОДИПИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА

Изучена эффективность антигипертензивной терапии амлодипином у больных артериальной гипертензией (АГ) с коморбидной патологией – кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ), принимающих омепразол, в зависимости от генетических особенностей пациента. Показано, что у пациентов с генотипом *2/*3, *3/*3 ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)) (медленные метаболизаторы) метаболизм омепразола может сдвигаться в сторону цитохрома P450 3A4 и способствовать более выраженному снижению его активности, что в свою очередь приводит к замедлению метаболизма амлодипина, повышению его концентрации в плазме крови и более выраженному гипотензивному эффекту. По результатам суточного мониторингирования АД установлено, что у пациентов – медленных метаболизаторов отмечается статистически достоверно более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с пациентами – экстенсивными метаболизаторами и пациентами – быстрыми метаболизаторами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кислотозависимые заболевания, амлодипин, омепразол, CYP2C19, CYP 3A4, коморбидность.

M.N. DOROFEEVA¹, ZH.M. SIZOVA¹, E.V. SHIKH¹, N.I. LAPIDUS¹, K.A. RYZHIKOVA², N.P. DENISENKO², E.A. GRISHINA², D.A. SYCHEV²¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia

EFFECT OF OMEPRAZOLE ON THE HYPOTENSIVE EFFICACY OF AMLODIPINE DEPENDING ON THE GENETIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Features of anti-hypertensive therapy amlodipine at patients with the arterial hypertension (AH) with comorbid pathology – kislotozavisimy diseases (KZZ), accepting omeprazole, depending on genetic features of the patient are studied and analysed. It is shown that a certain genetic polymorphism of an isoenzyme of P450 3A4 cytochrome can shift a metabolism of an omeprazole towards P450 3A4 cytochrome and promote more expressed oppression of activity of this enzyme. Depending on rate of a metabolism at the sick AG and KZZ receiving a combination of an amlodipine and an omeprazole various anti-hypertensive effect of an amlodipine can be observed. Reliable differences in dynamics of indicators of daily monitoring of the arterial blood pressure (ABP) at sick AG - slow metabolizator and sick AG – fast and intermediate metabolizator are received. Decrease of the activity of an isoenzyme of P450 3A4 cytochrome at patients - slow metabolizator leads to retardation of a metabolism of an amlodipine and, as a result, to rising of its concentration in a blood plasma that is clinically shown by more expressed anti-hypertensive effect.

Keywords: arterial hypertension, acid-related disease, amlodipine, omeprazole, CYP 2C19, CYP 3A4, co-morbidity.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема коморбидной патологии является особенно актуальной в отношении выбора рациональной фармакотерапии таким больным с учетом возможного взаимодействия лекарственных средств (ЛС) между собой. Наличие у больных нескольких заболеваний обуславливает необходимость назначения комбинации ЛС. Взаимное влияние ЛС на фармакокинетические параметры может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям и значимо изменять их фармакодинамическую эффективность. Однако в большинстве случаев такие лекарственные взаимодействия могут быть прогнозируемы, и, следовательно, есть возможность избежать их негативных последствий [2, 3, 18].

В клинической практике врача-терапевта достаточно часто встречается сочетание артериальной гипертензии (АГ) и заболеваний желудочно-кишечного тракта – кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). Сочетание АГ и КЗЗ, по

данным различных авторов, колеблется от 11,6 до 50%, что определяет актуальность обсуждаемой проблемы [1]. Для лечения АГ применяется широкий спектр антигипертензивных ЛС, в том числе и антагонисты кальция дигидропиридинового ряда – амлодипин [6, 17]. Известно, что амлодипин метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 3A в печени. У взрослых CYP3A включает 2 изофермента – CYP3A4 и CYP3A5. Активность CYP3A может значительно варьировать у различных людей, что и определяет индивидуальные различия в эффективности и переносимости амлодипина [16].

Одним из наиболее широко назначаемых ЛС для лечения КЗЗ в амбулаторных условиях является ингибитор протонной помпы омепразол, ключевой реакцией I фазы метаболизма которого является образование 5-гидроксиомепразола, катализируемое изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Анализ результатов научных исследований позволяет выделить с учетом скорости метаболизма субстратов CYP2C19 три группы пациентов в зависимости от их генотипа [5, 14, 15].

Первую группу составляют индивидуумы с быстрым метаболизмом, имеющие комбинацию $*1/*1$ ((wt / wt (CYP2C19*1 / *1)) и повышенную скоростью метаболизма ряда ЛС. В плазме крови таких больных отмечается более низкая концентрация ЛС, часто недостаточная для достижения желаемого терапевтического эффекта, что требует назначения более высоких доз ЛС [4]. Группа лиц с «промежуточным» метаболизмом (вторая группа) – «экстенсивные» метаболизаторы – включает сочетание $*1/*2$, $*1/*3$ ((wt / m1 (CYP2C19*1 / *2), wt / m2 (CYP2C19*1 / *3)) и характеризуется нормальной скоростью метаболизма определенных ЛС. Третью группу составляют индивидуумы с медленным метаболизмом – сочетание $*2/*3$, $*3/*3$ ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)) [7,8,9]. У этих пациентов наблюдается повышение концентрации ЛС в организме, таким больным необходимо аккуратно проводить подбор лекарственной терапии и тщательно контролировать применяемую дозировку.

Проблема коморбидной патологии является особенно актуальной в отношении выбора рациональной фармакотерапии таким больным с учетом возможного взаимодействия лекарственных средств

Доказано, что сродство омепразола к изоферменту CYP 3A4 в 10 раз ниже, чем к изоферменту CYP 2C19, поэтому метаболизм препарата через CYP 3A4 рассматривается как альтернативный путь при наличии высоких концентраций омепразола в плазме крови у больных с медленной скоростью метаболизма [10, 11].

В связи с этим весьма актуальным является изучение влияния омепразола на фармакодинамическую эффективность амлодипина у больных АГ в сочетании с КЗЗ, наблюдающихся в условиях городской поликлиники, в зависимости от полиморфизма гена CYP 2 C19 [6].

ЦЕЛЬ

Сравнить антигипертензивную эффективность амлодипина у больных АГ и КЗЗ, принимающих омепразол, по динамике показателей офисного артериального давления (АД) и суточного мониторирования АД в зависимости от полиморфизма гена CYP2C19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 51 больной АГ 1–2-й степени в сочетании с КЗЗ (мужчин – 21 (41,2%), женщин – 30 (58,8%)) в возрасте от 30 до 63 лет (средний возраст $57,1 \pm 7,4$ лет), находящихся на амбулаторном наблюдении в ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ» г. Москвы.

В исследование были включены больные АГ и КЗЗ, не нуждающиеся в активной лекарственной терапии по поводу сопутствующей патологии. В исследование не включали пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) в стадии

обострения, так как в стандарты лечения таких пациентов входят антибактериальные ЛС, метаболизирующиеся через цитохром Р 450 – изофермент CYP 3A4, что могло повлиять на результаты исследования.

Анамнестическая длительность АГ колебалась от 3 до 12 лет и составляла в среднем $8,3 \pm 3,6$ года. АГ I степени имела место у 19 (37,3%) больных, АГ II степени – у 32 (62,7%) больных (табл. 1). В зависимости от наличия или отсутствия факторов риска, поражения органов мишеней и ассоциированных состояний 13 (25,2%) больных имели АГ I стадии, 38 (74,5%) – АГ II стадии. В исследование не включались пациенты с III стадией и III степенью АГ.

Сопутствующая патология у больных АГ была представлена КЗЗ: 31 (60,8%) больной АГ дополнительно наблюдался в поликлинике по поводу обострения гастрита, у 20 (39,2%) больных АГ диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Анамнестическая длительность КЗЗ составила в среднем $10,8 \pm 6,4$ лет. Лечение гастрита и ГЭРБ проводилось в соответствии с рекомендациями Российского общества гастроэнтерологов [12].

В качестве другой сопутствующей патологии в группе обследуемых больных АГ были отмечены хронический холецистит – 8 (15,7%) больных, мочекаменная болезнь – 4 (7,9%) больных, полиартроз суставов – 11 (4,63%), остеохондроз позвоночника – 13 (3,92%) вне обострения. В активной лекарственной терапии больные АГ по поводу указанной сопутствующей патологии не нуждались.

Длительность наблюдения за больными АГ+КЗЗ в данном исследовании составила 4 недели.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов АГ и КЗЗ, включенных в исследование

Показатели		Количество больных		
		п	%	
Пол	м	21	41,2	
	ж	30	58,8	
Ср. возраст, лет		57,1 ± 7,4		
Анамнестическая длительность АГ, лет	до 5 лет	8	15,7	
	от 5 до 10 лет	26	51,0	
	более 10 лет	17	33,3	
Ср. длительность АГ, лет		8,3 ± 3,6		
АГ	стадия	I	13	25,5
		II	38	74,5
	степень	1	19	37,3
		2	32	62,7
КЗЗ		гастрит	31	60,8
		ГЭРБ	20	39,2
Ср. анамнестическая длительность КЗЗ, лет		10,8 ± 6,4		

Таблица 2. Распределение аллельных вариантов CYP 2C19 у обследованных пациентов с АГ и КЗЗ

CYP2C19*2 (681G>A)			CYP2C19*3 (636 G>A)			CYP2C19*17 (C-806T)		
Генотип	Кол-во (n)	%	Генотип	Кол-во (n)	%	Генотип	Кол-во (n)	%
GG	40	78,4%	GG	50	98,1%	CC	30	58,8%
GA	11	21,6%	GA	1	1,9%	CT	18	35,3%
						TT	3	5,9%

Оценка динамики АД проводилась несколькими способами: офисное АД измеряли на каждом визите больного; суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 часов проводили в динамике (исходно и через 2 недели лечения) с помощью программно-аппаратного комплекса «BPLab», производство Россия. Оценивали динамику среднесуточных показателей офисного АД, среднесуточные дневные и ночные показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также динамику среднесуточных дневных и ночных САД и ДАД.

Методика генотипирования включала выделение ДНК методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с использованием оборудования «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров rs4244285 (G681A, *2), rs4986893 (G636A, *3), rs12248560 (C806T, *17) гена CYP2C19 определялось методом в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Активность изофермента цитохрома P450 CYP3A4 оценивалась по соотношению концентраций 6β-гидроксикортизола (образуется из кортизола исключительно под действием CYP3A4) и кортизола (6β-гидроксикортизол/кортизол) в моче [D.M. Roberts et al., 2007]. Концентрацию 6β-гидроксикортизола и кортизола определяли в утренней порции мочи методом хромато-масс-спектрометрического анализа по стандартной методике высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Для экстракции данных стероидов из мочи использовался метод жидко-жидкостной экстракции. Экстракцию стероидов проводили дважды из 2,0 мл мочи с помощью 4 мл экстрагента. В качестве экстрагента использовали смесь этилацетат/изопропанола в соотношении 85:15. Центрифугирование проводили в течение 5 минут при скорости 300 об/мин. Органические слои отделяли и объединяли. Для улучшения экстракции к объединенному органическому слою добавляли 2,0 мл раствора NaOH, пробу помещали на шейкер и центрифугировали 5 минут при скорости 300 об/мин. Объединенный органический слой упаривали на вакуумно-выпарительном аппарате. Определение концентраций кортизола и 6β-гидроксикортизола в моче проводилось на приборе Agilent 1200 LC/MS.

Статистический анализ осуществлялся на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft®Excel 2010 и SPSS 11.5. Распространенность полиморфизма гена по полученным собственным данным сравнивалась с реальными данными в популяциях. Для сравнения использовали закон Харди – Вайнберга. Для сравнения количественных признаков парной выборки использовали t-тест Стьюдента и альтернативный непараметрический критерий Манна – Уитни (U-тест). Для выявления тесной связи между количественными показателями в группах использовали непараметрический метод – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В полученных показателях различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов генотипирования больных АГ в сочетании с КЗЗ выявил следующие генотипы: rs4244285 (G681A, *2), rs4986893 (G636A, *3), rs12248560 (C806T, *17) однонуклеотидного генетического полиморфизма гена CYP2C19.

Генотип GG по аллельному варианту CYP2C19*2, ассоциированный с нормальной скоростью биотрансформации омепразола («нормальные» метаболизаторы), выявлен у 40 (78,4%) больных АГ («нормальные» метаболизаторы). Генотип GA по аллельному варианту CYP2C19*2, ассоциированный с замедленной скоростью метаболизма омепразола, выявлен у 11 (21,6%) пациентов («медленные» метаболизаторы).

У 50 (98,1%) пациентов выявлено носительство генотипа GG по аллельному варианту CYP2C19*3, что ассоциировано с нормальной скоростью биотрансформации омепразола. Генотип GA по аллельному варианту CYP2C19*3 выявлен у 1 (1,9%) пациента, который ассоциирован с замедленной скоростью метаболизма омепразола.

Генотипирование по аллельному варианту CYP2C19*17 показало, что 18 (35,3%) пациентов имели генотип CT и 3 (5,9%) пациента имели генотип TT, которые ассоциированы с высокой скоростью биотрансформации омепразола («быстрые» метаболизаторы) (табл. 2).

По данным российских и зарубежных авторов, носители CYP2C19*2-аллели наиболее часто встречаются у европеоидной расы – от 11 до 16%, а носители CYP2C19*3-

аллели – в 2%. Частота аллелей CYP2C19*17 (связанная с усилением функции) колеблется от 18 до 32,9%, что и подтверждает наше исследование [13].

Оценка динамики показателей офисного измерения АД показала, что у пациентов АГ – «медленных метаболизаторов» отмечается более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с больными АГ – «экстенсивными метаболизаторами» и больными АГ – «быстрыми метаболизаторами». Среднее значение офисного САД у больных АГ – «медленных метаболизаторов» составило $19,9 \pm 3,5$ мм рт. ст. ($p = 0,03$), у больных АГ из группы «быстрых метаболизаторов» – $12,5 \pm 3,5$ мм рт. ст. ($p = 0,03$), у больных АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $13,2 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p = 0,04$).

Анализ динамики офисного ДАД показал более выраженное снижение этого показателя у больных АГ – «медленных метаболизаторов» – $8,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p = 0,03$) по сравнению с группой «быстрых метаболизаторов» – $3,93 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p = 0,04$). Достоверной разницы в динамике офисного ДАД между группами больных с медленным и экстенсивным метаболизмом выявлено не было ($8,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. и $8,11 \pm 2,1$ мм рт. ст.; $p > 0,05$) (табл. 3).

Анализ результатов динамики показателей СМАД у больных АГ и КЗЗ с различным метаболическим статусом показал, что динамика среднего значения суточного САД у пациентов с медленным метаболизмом ЛС составила $14,7 \pm 4,7$ мм рт. ст., что статистически значимо превысило этот показатель у пациентов с нормальным метаболизмом – $11,4 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p=0,05$) и пациентов с быстрым метаболизмом ЛС – $9,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. ($p=0,05$) (табл. 4).

Динамика среднего значения суточного ДАД у пациентов АГ – «медленных метаболизаторов» составила $11,72 \pm 2,9$ мм рт. ст., что статистически значимо превысило этот показатель у пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $5,8 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p=0,03$) и пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $5,9 \pm 2,04$ мм рт. ст. ($p=0,03$).

Динамика среднего значения дневного САД у пациентов АГ «медленных метаболизаторов» составила $15,3 \pm$

$2,6$ мм рт. ст. и статистически значимо превысила динамику этого показателя в группе пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $5,5 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p=0,04$) и в группе пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $5,8 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p=0,04$).

Взаимное влияние ЛС на фармакокинетические параметры может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям и значимо изменять их фармакодинамическую эффективность. Однако в большинстве случаев такие лекарственные взаимодействия могут быть прогнозируемы

Среднее значение ночного САД в группе пациентов «медленных метаболизаторов» составило $9,9 \pm 1,8$ мм рт. ст., что статистически значимо превысило аналогичный показатель в других группах сравниваемых групп: в группе экстенсивных метаболизаторов – $6,84 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p=0,04$), в группе быстрых метаболизаторов – $3,1 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p=0,04$).

Динамика среднего значения ДАД дневного – $13,8 \pm 3,2$ мм рт. ст. и ДАД ночного – $11,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. также соответствовала выявленной общей тенденции: максимальная динамика отмечалась в группе пациентов АГ – «медленных метаболизаторов». Динамика среднего значения ДАД дневного в группе пациентов АГ – «медленных метаболизаторов» статистически значимо превосходила динамику в группе пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $8,94 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p=0,04$) и в группе пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $8,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p=0,04$). Аналогичная тенденция характерна для динамики среднего значения ДАД ночного – статистически значимо превосходила динамику этого показателя в группе пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $8,9 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p=0,05$) и в группе пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $6,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p=0,04$).

Таблица 3. Динамика показателей офисного АД у пациентов АГ и КЗЗ, принимающих комбинацию ЛС «омепразол + амлодипин» в зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств

Показатели	1 группа (n=21)	2 группа (n=12)	3 группа (n=18)	Различия между группами по методу Манна – Уитни, p	
				2VS1	2VS3
Среднее знач. офис. САД, мм рт. ст.	$136,90 \pm 8,39$	$137,65 \pm 7,25$	$138,92 \pm 7,28$		
	$123,6 \pm 4,9$	$116,4 \pm 5,26$	$126,4 \pm 5,8$		
Динамика через 2 недели	$13,2 \pm 2,6$	$19,9 \pm 3,5$	$12,5 \pm 3,5$	0,04	0,03
Среднее знач. офис. ДАД, мм рт. ст.	$89,51 \pm 7,94$	$87,83 \pm 6,92$	$85,22 \pm 7,35$		
	$81,4 \pm 3,4$	$79,5 \pm 2,8$	$81,3 \pm 5,25$		
Динамика через 2 недели	$8,11 \pm 2,3$	$8,3 \pm 2,1$	$3,92 \pm 1,9$	0,06	0,03

Примечание. 1 группа – «экстенсивные» метаболизаторы; 2 группа – «медленные» метаболизаторы; 3 – «быстрые» метаболизаторы.

Анализ полученных результатов оценки влияния комбинированной фармакотерапии омега-3 и амлодипином у больных АГ и сопутствующими КЗЗ на активность CYP3A4 показал, что статистически значимое снижение значения отношения концентрации кортизола и 6-бета-гидроксикортизола выявлено у больных АГ медленных метаболизаторов $0,81 \pm 0,39$ ($p=0,03$) по сравнению с больными АГ, нормальными («экстенсивными») метаболизаторами, а также больными быстрыми метаболизаторами ЛС $0,97 \pm 0,38$ ($p=0,05$) и $0,98 \pm 0,33$ ($p=0,05$) соответственно и средним значением по всей группе обследованных пациентов $0,92 \pm 0,37$ ($p=0,05$).

Известным является факт, что метаболизм омега-3 идет двойным путем: через изоферменты CYP 2C19 и CYP 3A4 (3,5,7). В случае наличия у пациента генотипа *2/*3, *3/*3 ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)) (медленный метаболизатор) активизируется второй путь метаболизма омега-3 через CYP 3A4. Это подтверждается более выраженным снижением соотношения концентрации кортизола и 6β-гидроксикортизола у пациентов – медленных метаболизаторов по CYP2C19 по сравнению с пациентами – экстенсивными метаболизаторами.

Эти изменения на уровне метаболизма, вероятнее всего, приводят к повышению концентрации амлодипина в плазме крови, что и объясняет более выраженный гипотензивный эффект амлодипина в группе пациентов медленных метаболизаторов (генотип *2/*3, *3/*3 ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)). Эти предположения согласуются с результатами нашего исследования, которые продемонстрировали более выраженное угнетение активности CYP 3A4 P450 на фоне комбинированной терапии омега-3 + амлодипином у больных – «медленных» метаболизаторов по сравнению с больными, имеющими быстрый и промежуточный (экстенсивный) метаболизм ЛС, а также более выраженный гипотензивный эффект в этой группе пациентов по сравнению с пациентами – экстенсивными метаболизаторами и пациентами – быстрыми метаболизаторами.

Таким образом, практическому врачу необходимы знания о метаболизме лекарственных средств для прогнозирования возможных межлекарственных взаимодей-

Таблица 4. Динамика показателей СМАД у пациентов АГ и КЗЗ, принимающих комбинацию ЛС «омега-3 + амлодипин», в зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств

Показатели	1 группа (n=21)	2 группа (n=12)	3 группа (n=18)	Различия между группами по методу Манна – Уитни, p	
				2VS1	2VS3
Среднее знач. САД сут., мм рт. ст.	134,5 ± 8,2	132,7 ± 7,9	135,6 ± 8,3		
	123,4 ± 7,9	117,5 ± 8,3	126,7 ± 7,4		
Динамика через 2 недели	11,4 ± 2,9	14,7 ± 4,7	9,2 ± 3,1	0,04	0,03
Среднее знач. ДАД сут., мм рт. ст.	85,7 ± 3,9	86,7 ± 5,1	85,7 ± 4,3		
	79,9 ± 4,2	75,5 ± 3,9	79,8 ± 3,4		
Динамика ср. значения через 2 недели	5,8 ± 2,1	11,2 ± 2,9	5,9 ± 2,04	0,03	0,03
Среднее знач. САД днев. сут., мм рт. ст.	137,7 ± 7,1	136,9 ± 6,4	138,1 ± 6,8		
	129,5 ± 4,9	121,6 ± 5,7	129,5 ± 5,6		
Динамика через 2 недели	8,2 ± 1,9	15,3 ± 2,6	8,6 ± 1,7	0,04	0,04
Среднее знач. САД ночн. сут., мм рт. ст.	132,3 ± 5,7	130,5 ± 6,27	130,7 ± 5,9		
	125,5 ± 6,1	120,4 ± 4,8	127,6 ± 5,7		
Динамика через 2 недели	6,84 ± 1,8	9,9 ± 1,8	3,1 ± 1,1	0,04	0,04
Среднее знач. ДАД днев. сут., мм рт. ст.	92,3 ± 5,6	94,5 ± 6,7	95,1 ± 5,4		
	83,3 ± 5,2	80,7 ± 5,6	86,7 ± 5,8		
Динамика ср. знач. через 2 недели	8,94 ± 2,1	13,8 ± 3,2	8,4 ± 1,9	0,04	0,04
Среднее знач. ДАД ночн. сут., мм рт. ст.	86,7 ± 6,7	85,7 ± 6,2	84,8 ± 5,3		
	77,8 ± 5,1	74,5 ± 6,3	78,8 ± 5,5		
Динамика ср. знач. через 2 недели	8,9 ± 1,9	11,2 ± 2,3	6,8 ± 1,7	0,05	0,04

Примечание. 1 группа – «экстенсивные» метаболизаторы; 2 группа – «медленные» метаболизаторы; 3 – «быстрые» метаболизаторы.

ствий. При проведении комбинированной фармакотерапии больным АГ с кислотозависимыми заболеваниями, принимающим ингибитор протонной помпы омепразол, необходимо контролировать и корректировать дозу амлодипина. Учет генетических факторов может послужить основой для разработки индивидуального подхода

к выбору режима дозирования препарата, что будет способствовать повышению эффективности проводимой фармакотерапии.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*, 2013, 94(1): 80–85. / Khlynova OV, Tuev AV, Beresneva LN. The problem of comorbidity in the light of the cardiovascular system condition in patients with arterial hypertension and acid-dependent diseases. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*, 2013, 94(1): 80–85.
- Сычев Д.А. (ред.), Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Полипрагмазия в клинической практике. СПб., 2016. / Sychev DA (ed.) Sosnovsky EE, Orekhov RE, Bordovsky SP. Polypragmasya in clinical practice. St. Petersburg, 2016.
- Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica*, 2011, 1: 4–9. / Sychev DA, Muslimova OV, Gavrysyuk EV. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of the use of drugs. *Terra Medica*, 2011, 1: 4–9.
- Клиническая фармакология: учебник под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 229–230. / Clinical pharmacology: a textbook ed. by Kukes VG. 4th ed., updated and revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 229–230.
- Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность пантопразола с позиции лекарственного взаимодействия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии (РЖГГК)*, 2012, 22(5): 4–12. / Shikh EV, Sychev DA. The safety of pantoprazole from the perspective of drug interaction. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Kolonoproktologii (RZGGK)*, 2012, 22(5): 4–12.
- Морозова Т.Е., Сычев Д.А., Ших Н.В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности амлодипина у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач*, 2016, 3: 77–82. / Morozova TE, Sychev DA, Shikh NV. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficacy and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension. *Lechashchy Vrach*, 2016, 3: 77–82.
- Ozawa S, Soyama A, Saeki M, Fukushima-Uesaka H, Itoda M, Koyano S, Sai K, Ohno Y, Saito Y, Sawada J. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2 D6, CYP2 C19, CYP3 A5 and MDR1/ABCB1. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2004, 19: 83–95.
- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacol Rev*, 2006, 58: 521–590.
- Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology*, 2000, 61: 174–183.
- Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors Basic. *Clin Pharmacol Toxicol*, 2004, 95: 2–8.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. *Врач*, 2007, 1: 23–27. / Kukes VG, Sychev DA, Shikh EV. The role of drug biotransformation studies in increasing the effectiveness and safety of pharmacotherapy. *Vrach*, 2007, 1: 23–27.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.*, 2017, 27(3): 75–95. / Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Kolonoproktologii*, 2017, 27(3): 75–95.
- Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М. Высокая распространенность быстрых метаболитов по CYP 2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 118(6): 11–15. / Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM. High prevalence of fast metabolizers in CYP 2S19 among Russian patients with peptic ulcer. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, 118(6): 11–15.
- Клярская И.Л., Работягова Ю.С. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения. *Крымский терапевтический журнал*, 2013, 1: 19–25. / Klyarskaya IL, Rabotyagova YuS. Polymorphism of the cytochrome CYP2C19 gene and the clinical significance of its identification. 2013 *Krymskiy Terapevticheskiy Zhurnal*, 2013, 1: 19–25.
- Передерий В.Г., Ткач С.М., Клименко. Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП. *Здоров'я України*, 2011: 14–16. / Peredery VG, Tkach SM, Klimenko. Clinical significance of genetic polymorphism CYP2C19 on the example of the metabolism of PPI. *Zdorovya Ukrainy*, 2011: 14–16.
- Морозова Т.Е., Сычев Д.А., Ших Н.В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач*, 2016, 3. / Morozova TE, Sychev DA, Shikh NV. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension. *Lechashchy Vrach*, 2016, 3.
- Кайрбеков А., Ералиева Б.А., Киекова Б.Х., Байжигитова Н.Б., Ордаханова М.С., Тастемирова К.К., Кудабая В.Ж. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных на фоне хронической ишемии мозга. *Вестник КазНМУ*, 2017, 3: 41–42. / Kairbekov A, Eralieva BA, Kiyokova BKh, Bayzhigitova NB, Ordakhanova MS, Tastemirova KK, Kudabaev VZh. Treatment of hypertension in elderly patients with chronic cerebral ischemia. *Vestnik KazNMU*, 2017, 3: 41–42.
- Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Посненкова О.М. Значение фармакогенетических исследований для оптимизации антигипертензивной терапии. *Вестник РУДН, серия Медицина*, 2012, 3: 95–100. / Shevchenko OV, Bychkov YeN, Posnenkova OM. Meaning of pharmacogenetic studies for optimization of antihypertensive therapy. *Vestnik RUDN, Meditsina series*, 2012, 3: 95–100.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дорофеева Маргарита Николаевна – аспирантка кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Липидус Наталья Ильинична – к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Рыжикова Кристина Анатольевна – младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Денисенко Наталья Павловна – младший научный сотрудник сектора прикладных проблем персонализированной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Гришина Елена Анатольевна – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ

С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В статье представлены результаты исследования качества жизни у 102 неоперированных пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) в течение 5 лет. Для оценки качества жизни использовались опросник Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (КССО) и Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН (MHFLQ). За 5 лет наблюдения на фоне снижения дистанции теста 6-минутной ходьбы на 18,6 метра, нарастания одышки по визуальной аналоговой шкале, уменьшения площади митрального отверстия на 0,1 см² и увеличения размеров предсердий отмечено статистически значимое снижение суммарного показателя физического компонента здоровья SF-36 с $36,39 \pm 0,54$ до $34,04 \pm 0,74$ и функционального статуса КССО с $23,14 \pm 0,56$ до $21,2 \pm 0,58$. По суммарному показателю психического компонента здоровья SF-36, суммарному клиническому показателю КССО, а также по данным MHFLQ статистически значимых изменений не получено. Два суммарных показателя опросника КССО имели значимую корреляцию с SF-36: функциональный статус КССО коррелировал с физическим (коэффициент корреляции 0,689) и психическим (коэффициент корреляции 0,365) компонентами здоровья SF-36. Суммарный клинический показатель КССО также коррелировал с физическим (коэффициент корреляции 0,305) и психическим – $38,65 \pm 0,73$ (коэффициент корреляции 0,588) компонентами здоровья SF-36. Таким образом, наиболее применимыми опросниками для оценки качества жизни исследуемых с ХРБС оказались SF-36 и КССО.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз, аортальный стеноз, качество жизни.

V.S. PETROV, Pavlov Ryazan State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education of the Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

The article presents the results of a study of the quality of life in 102 non-surgically treated patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD) over 5 years. The authors used questionnaires to assess the quality of life: the Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MHFLQ). During 5-year follow-up, a statistically significant decrease in the total index of SF-36 physical health component from 36.39 ± 0.54 to 34.04 ± 0.74 and the functional status KCCQ from 23.14 ± 0.56 to 21.2 ± 0.58 was recorded against a 18.6 meters decrease in 6 minute walk distance, an increase in dyspnoea according to a visual analogue scale, a 0.1 cm² decrease in the mitral orifice area and an increase in the atrium size. According to the summary of the SF-36 mental health component, the total clinical KCCQ indicator, and according to MHFLQ data, no statistically significant changes were observed. Two summary indicators of the KCCQ questionnaire had a significant correlation with SF-36: the functional KCCQ status correlated with the physical (correlation coefficient 0.689) and SF-36 mental (correlation coefficient 0.365) health components. The overall clinical KCCQ indicator also correlated with the SF-36 physical (correlation coefficient 0.305) and mental health – 38.65 ± 0.73 (correlation coefficient 0.588) components. Thus, SF-36 and KCCQ proved to be the most appropriate questionnaires to assess the quality of life of patients with CRDS.

Keywords: chronic rheumatic heart disease, mitral stenosis, aortic stenosis, quality of life.

Одним из финальных этапов развития сердечно-сосудистого заболевания, чаще на фоне ИБС, инфаркта миокарда и артериальной гипертензии, является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Возникновение и прогрессирование ХСН связано с повышением сердечно-сосудистой смертности. Это справедливо и для приобретенных пороков сердца, с той лишь разницей, что в отличие от ИБС прогрессирование ХСН происходит постепенно, по мере усиления степени порока. Одним из инструментов оценки ХСН является изучение качества жизни пациентов.

Под последним понимают комплекс физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанного на его субъективном восприятии [2]. Показатель качества жизни не только может являться предиктором неблагоприятного прогноза, но и служит для наблюдения за динамикой состояния пациента и позволяет оценить эффективность проводимой терапии. Для оценки качества жизни пациентов с

ХСН нередко применяются многочисленные опросники как общие, так и специфические для конкретной нозологии, позволяющие количественно измерить качество жизни. Однако зачастую большое количество опросников вызывает затруднение у исследователя в выборе нужного и эффективного инструмента для контроля заболевания и оценки динамики состояния пациента.

Что касается вопросов оценки качества жизни у исследуемых с приобретенными пороками, то основное внимание в литературе уделяется прооперированным пациентам с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), чаще с аортальным стенозом (АС), а наиболее часто применяется общий опросник SF-36 [3, 4]. Срок оценки изменений обычно составляет от 3 до 6 месяцев после вмешательства. Так, у пациентов с митральным стенозом через 3 месяца после замены клапана или чрескожной митральной вальвулопластики показано улучшение качества жизни практически по всем шкалам опросника SF-36 [5]. В литературе проводится сравнение методов вмешательства

на митральном клапане: замена клапана или чрескожная митральная вальвулопластика с помощью SF-36, при этом разницы (кроме шкалы интенсивности боли) между методами лечения не получено [6]. В другой работе оценивались пациенты с ХРБС только после чрескожной митральной вальвулопластики, а разделение пациентов по группам проводилось по наличию фибрилляции предсердий, длительность наблюдения составила 6 месяцев [7]. Статистически значимых различий между группами с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий, по данным опросника SF-36, не получено. В аналогичной работе по чрескожной митральной вальвулопластике, где для оценки качества жизни больных ХСН (MHFLQ) пациенты с фибрилляцией предсердий исключались из исследования [8].

Имеются работы об обследовании большой группы пациентов (150 исследуемых) молодого возраста ($33,77 \pm 12,19$), показано снижение качества жизни пациентов с ХРБС [9], но для оценки применен только SF-36. Длительные наблюдения, особенно за неоперированными пациентами с ХРБС, в доступной литературе практически отсутствуют [10]. Также мало попыток использования других опросников для больных с ХРБС, например Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) [11, 12].

Цель. Изучить динамику качества жизни и найти эффективный и удобный инструмент для оценки качества жизни у пациентов с ХРБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с диагнозом ХРБС. Отбирались только те пациенты, у которых по данным эхокардиографии имелись признаки митрального стеноза. У части пациентов в анамнезе выявлена клиника острой ревматической лихорадки (частота последней составила только 36%). Пациенты с выставленным диагнозом ХРБС (с недостаточностью митрального и аортального клапана, аортальным стенозом), не имевшие митрального стеноза, в исследование не включались.

В исследование включено 102 неоперированных пациента с ХРБС, подписавших информированное согласие и проходивших стационарное лечение в отделениях областного кардиологического диспансера. Средний возраст пациентов составил $58,69 \pm 0,61$ года; мужчин 16 (15,7%) и женщин 86 (84,3%). Рост исследуемых составил $162,4 \pm 0,43$ см, масса тела $77,74 \pm 1,11$ кг. Наблюдение за пациентами с ХРБС проводилось в течение 5 лет.

Исходно, до динамического наблюдения, пациенты с ХРБС сравнивались с неоперированными пациентами с другим приобретенным пороком – аортальным стенозом (АС). Пациенты с известным двустворчатым аортальным клапаном из исследования исключались. Средний возраст 57 исследуемых с АС статистически значимо не отличался от группы с ХРБС и составил $60,2 \pm 1,33$ года. Мужчин было 47,4% (27 исследуемых) и женщин 52,6% (30 исследуемых). Рост исследуемых с АС составил $165,8 \pm 1,26$ см и значимо не отличался от роста пациентов с ХРБС, а масса тела была статистически значимо выше – $83,78 \pm 1,65$ кг.

Пациенты из обеих групп для лечения ХСН получали ингибиторы АПФ и β -блокаторы, улучшающие прогноз у пациентов с ХСН, терапия была стабильной, дозы препаратов не менялись. Из β -блокаторов чаще использовался метопролол – 66,7%, реже бисопролол – 16,7%, карведилол – 5,6% и небиволол 5,6%. Из иАПФ чаще использовался эналаприл – 52,2% и периндоприл – 23,9%, реже лизиноприл 17,4% и фозиноприл 4,3%.

Для оценки качества жизни использовался наиболее часто применяемый общий опросник Short Form Medical Outcomes Study (SF-36 v.1), оценивающий качество жизни за последние 4 недели с обработкой баллов по 8 шкалам, формирующим два суммарных измерения: физический и психический компонент здоровья [13]. Опросник валидирован Межнациональным центром исследования качества жизни г. Санкт-Петербурга. Чем выше значения показателя по выбранной шкале от 0 до 100, тем лучше оценка по выбранной шкале.

Помимо SF-36 был применен специфический опросник для кардиомиопатии – Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (KCCQ) с оценкой шести показателей (доменов) и двух суммарных показателей: функционального статуса, объединяющий домены физических ограничений и симптомов (не включая стабильности симптомов), и суммарный клинический показатель, который вычисляется с учетом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения. Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100, чем ниже показатель домена, тем хуже оцениваемый показатель.

Учитывая, что основным проявлением стенозов клапанов сердца является ХСН третьим выбранным опросником стал Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН (MHFLQ). Опросник состоит из 21 пункта, которые оценивают ограничения в физической активности, социально-экономической и психологической сферах. Результаты оцениваются от отсутствия расстройств или ограничений (0 баллов) до максимальной выраженности (105 баллов).

Для объективизации оценки функционального класса ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы. Дополнительно оценивалась одышка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 100 мм.

Для статистической обработки полученных данных использована программа Statistica 6.0. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи признаков использовалась ранговая корреляция по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным теста 6-минутной ходьбы функциональный класс (ФК) ХСН за 5 лет наблюдения не изменился (II ФК) у пациентов, но имело место статистически значимое снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы с $351,0 \pm 6,78$ метра до $332,4 \pm 5,7$ метра в пределах II ФК. Изменения произошли на фоне стабильной медикаментозной терапии иАПФ и β -блокаторами, что, вероятно, обусловило снижение дистанции только на 18,6 метра за 5 лет. Статистически значимого отличия от пациентов с АС не было: $354,97 \pm$

12,13 м против $351,0 \pm 6,78$ м у пациентов с ХРБС. Так, же статистически не различались цифры систолического (АС – $117,54 \pm 2,4$ mmHg, ХРБС – $116,99 \pm 1,21$ mmHg) и диастолического (АС – $75,5 \pm 1,33$ mmHg, ХРБС – $75,6 \pm 0,71$ mmHg) артериального давления. В том числе показатели АД не изменились и за 5 лет у исследуемых с ХРБС:

Помимо этого, у исследуемых с ХРБС за 5 лет наблюдения статистически значимо увеличивалось левое и правое предсердие, площадь митрального отверстия, градиент давления на трикуспидальном клапане, а вот статистически значимого изменения линейных размеров левого желудочка не было (табл. 1). При этом значимая корреляция получена между градиентом давления на трикуспидальном клапане и тестом 6-минутной ходьбы (коэффициент корреляции $-0,263$, $p = 0,05$), площадью митрального отверстия и размерами левого предсердия (коэффициент корреляции $-0,450$, $p = 0,01$), а также между давлением на трикуспидальном клапане и размерами левого предсердия (коэффициент корреляции $-0,432$, $p = 0,05$).

Для объективизации одного из основных симптомов ХСН – одышки – была использована ВАШ одышки. При этом статистически значимой разницы между ВАШ пациентов с ХРБС ($49,14 \pm 1,24$ мм) и АС ($44,25 \pm 3,72$ мм) не получено, зато в динамике у пациентов с ХРБС отмечен статистически значимый прирост выраженности одышки через 5 лет – $57,96 \pm 1,42$ мм. И показатель ВАШ через 5 лет начинает коррелировать с градиентом давления на ТК ($0,621$, $p = 0,01$).

Таким образом, учитывая вышеизложенные изменения в состоянии пациентов, следовало ожидать и изменения в оценке качества жизни. При сравнении шкал опросника SF-36 между пациентами с приобретенными стенозами получена значимая разница по общему состоянию здоровья, жизненной активности в пользу более низких баллов при АС (табл. 2); по другим шкалам разницы не получено.

Таблица 1. Эхокардиографические показатели

	ХРБС (исходно)	ХРБС (через 5 лет)	АС
Левое предсердие	$4,8 \pm 0,05$ см	$5,02 \pm 0,06$ см*	$4,42 \pm 0,09$ *
КДР	$5,62 \pm 0,05$ см	$5,53 \pm 0,06$ см	$5,80 \pm 0,12$
КСР	$3,68 \pm 0,04$ см	$3,7 \pm 0,06$ см	$3,89 \pm 0,11$
S Мо	$1,71 \pm 0,04$ см ²	$1,61 \pm 0,03$ см ² *	-
ТМЖП	$0,99 \pm 0,01$ см	$0,96 \pm 0,01$ см	$1,28 \pm 0,03$ *
ТЗСЛЖ	$0,99 \pm 0,01$ см	$1,01 \pm 0,01$ см	$1,26 \pm 0,03$ *
ПЗР ПЖ	$2,77 \pm 0,04$	$2,72 \pm 0,02$	$2,61 \pm 0,06$ *
ПП	$4,95 \pm 0,03$	$5,19 \pm 0,09$ *	$4,75 \pm 0,06$ *
Градиент давления на ТК	$30,74 \pm 0,50$	$33,39 \pm 0,84$ *	$37,2 \pm 1,51$ *

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$). КДР – конечный диастолический размер. КСР – конечный систолический размер. S Мо – площадь митрального отверстия. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка. ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка. ПП – правое предсердие. ТК – трикуспидальный клапан.

Таблица 2. Шкалы опросника SF-36

	ХРБС	ХРБС (через 5 лет)	АС
PF	$38,26 \pm 1,6$	$31,83 \pm 1,64$ *	$35,68 \pm 2,79$
RP	$11,22 \pm 1,86$	$8,67 \pm 1,81$	$17,05 \pm 4,38$
BP	$52,18 \pm 1,32$	$46,6 \pm 1,01$ *	$49,14 \pm 2,22$
GH	$37,87 \pm 1,22$	$37,45 \pm 1,18$	$32,68 \pm 1,79$ *
VT	$41,73 \pm 1,39$	$39,48 \pm 1,15$	$35,68 \pm 2,52$ *
SF	$54,08 \pm 1,83$	$54,84 \pm 1,46$	$55,68 \pm 4,01$
RE	$23,13 \pm 2,75$	$21,09 \pm 3,26$	$18,18 \pm 4,02$
MH	$51,02 \pm 1,29$	$48,57 \pm 1,17$	$45,45 \pm 2,6$

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$). PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование (физическое); BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование (эмоциональное); MH – психическое здоровье.

В динамике за 5 лет у пациентов с ХРБС статистически значимое снижение шкал выявлено только по физическому функционированию и интенсивности боли.

Помимо этого, опросник SF-36 имеет суммарные шкалы физического и психического компонента здоровья. Для пациентов с ХРБС в динамике за 5 лет значимые различия в виде снижения показателя были только для физического компонента здоровья: $36,39 \pm 0,54$ против $34,04 \pm 0,74$. Психический компонент здоровья хоть и снижался, но эти изменения не были статистически значимыми: $38,65 \pm 0,73$ против $38,55 \pm 0,64$. А вот в сравнении суммарных шкал физического ($36,14 \pm 0,98$) и психического ($36,2 \pm 1,34$) компонента здоровья исследуемых с АС в сравнении с пациентами ХРБС разницы не получено.

По данным КССQ отмечалось снижение качества жизни как для пациентов с ХРБС, так и для исследуемых с АС. В основном более выраженная симптоматика (более низкие показатели опросника) были у пациентов с АС, а по трем доменам были статистически значимы: физические ограничения, симптомы, влияние на социальную сферу (табл. 3). За 5 лет у исследуемых с ХРБС на фоне снижения дистанции теста 6 мин ходьбы и данных эхокардиографии все показатели опросника КССQ снизились, что отражает ухудшение состояния пациентов (статистически значимое ухудшение показателей получено по доменам симптомы, знание, качество жизни).

При этом по основным двум суммарным показателям опросника КССQ статистически значимые изменения были только по функциональному статусу: и в динамике у исследуемых с ХРБС, и в сравнении с пациентами с АС. По суммарному клиническому показателю различий не получено. Два суммарных показателя опросника КССQ (табл. 4) также имели значимую корреляцию с суммарными измерениями опросника SF-36. Функциональный статус КССQ – $23,14 \pm 0,56$ коррелировал с физическим – $36,39 \pm 0,54$ (коэффициент корреляции $0,689$, $p = 0,01$) и психическим – $38,65 \pm 0,73$ (коэффициент корреляции $0,365$, p

= 0,05) компонентами здоровья SF-36. И суммарный клинический показатель КССQ коррелировал с физическим – $36,39 \pm 0,54$ (коэффициент корреляции 0,305, $p = 0,05$) и психическим – $38,65 \pm 0,73$ (коэффициент корреляции 0,588, $p = 0,01$) компонентами здоровья SF-36.

Данные опросника MHFLQ (табл. 4) были изменены, но статистически значимо не различались ни между пациентами с АС ($49,08 \pm 2,88$) и ХРБС ($45,76 \pm 1,15$), ни в динамике течения 5 лет у исследуемых с ХРБС ($47,5 \pm 1,39$). Однако показатели опросника MHFLQ имели значимый коэффициент корреляции на уровне $p = 0,01$ исходно у пациентов с ХРБС, как с суммарными измерениями опросника SF-36: физического (-0,511) и психического (-0,569) компонентами здоровья, так и с суммарными показателями опросника КССQ: функциональный статус (-0,590) и суммарный клинический показатель (-0,577).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая полученные статистически значимые изменения в тесте уменьшения дистанции 6 мин ходьбы, увеличения ВАШ одышки и результатах эхокардиографического исследования сердца (уменьшение площади митрального отверстия, увеличение линейных размеров предсердий и нарастание давления на трикуспидальном клапане) за 5 лет у пациентов с ХРБС, следовало ожидать изменений и в качестве жизни по данным опросников. Действительно, и по 8 шкалам SF-36, и по 6 доменам КССQ показатели снижались. Однако статистически значимое снижение показателей по результатам оценки шкал S-36 получено только в 2 шкалах из 8: PF – физическое функционирование; BP – интенсивность боли. А по доменам КССQ статистически значимое снижение показателей было в 3 доменах из 6: симптомы, знание, качество жизни.

По суммарным показателям SF-36 и КССQ статистически значимые изменения получены только для физического компонента здоровья опросника SF-36 и функционального статуса опросника КССQ. Полученные изменения (снижения по шкалам) согласуются и со снижением дистанции 6 мин ходьбы, и с нарастанием одышки. А последние, в свою очередь, связаны с уменьшением диаметра площади митрального отверстия на $0,1 \text{ см}^2$ за 5 лет. При этом данные по корреляции между суммарными показателями опросников SF-36 и КССQ повышают их ценность как инструмента для оценки качества жизни пациентов с ХРБС.

Использование MHFLQ не привело к получению статистически значимых различий. Вероятно, специфический для ХСН опросник в большей степени применим к пациентам, генезом ХСН для которых является артериальная гипертензия и коронарная болезнь сердца. Хотя полученный значимый коэффициент корреляции на уровне $p = 0,01$ между MHFLQ и суммарными показателями SF-36 и КССQ позволяет предположить, что опросник может оказаться эффективным инструментом, но, возможно, при более длительном наблюдении. С другой стороны, специфичный и разработанный для кардиомиопатий опросник КССQ в большей степени подошел для пациентов с приобретенными пороками сердца, чем MHFLQ.

Таблица 3. Домены Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (КССQ)

	ХРБС	ХРБС (через 5 лет)	АС
Физические ограничения	$3,91 \pm 0,13$	$3,64 \pm 0,13$	$2,94 \pm 0,22^*$
Симптомы	$50,74 \pm 1,37$	$46,33 \pm 1,37^*$	$42,73 \pm 3,05^*$
Самозффективность	$55,75 \pm 1,46$	$54,17 \pm 1,76$	$59,89 \pm 3,35$
Знание	$45,2 \pm 1,59$	$38,82 \pm 1,36^*$	$40,0 \pm 2,47$
Влияние на социальную сферу	$42,8 \pm 15,4$	$45,78 \pm 1,62$	$34,58 \pm 3,25^*$
Качество жизни	$44,83 \pm 1,6$	$50,00 \pm 1,39^*$	$40,28 \pm 3,22$

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 4. Суммарные показатели Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (КССQ) и Миннесотского опросника качества жизни больных (MHFLQ)

	КССQ (функциональный статус)	КССQ (суммарный клинический показатель)	MHFLQ
ХРБС	$23,14 \pm 0,56$	$49,2 \pm 1,28$	$45,76 \pm 1,15$
ХРБС (через 5 лет)	$21,2 \pm 0,58^*$	$51,67 \pm 1,27$	$47,5 \pm 1,39$
АС	$18,72 \pm 1,18^*$	$48,13 \pm 2,51$	$49,08 \pm 2,88$

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В целом же незначительные изменения в состоянии пациентов с ХРБС за 5 лет могут быть связаны как с медленным прогрессированием порока, так и с эффективной медикаментозной терапией, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХРБС имеет место снижение качества жизни, при этом показатели функционального статуса опросника КССQ и физического компонента здоровья опросника SF-38 статистически значимо снижаются в течение 5 лет. Изменения в качестве жизни, по данным этих опросников, происходят на фоне снижения дистанции теста 6-минутной ходьбы, нарастания одышки (по данным ВАШ) и изменений на эхокардиографии.

Наиболее применимыми опросниками для оценки качества жизни исследуемых с ХРБС оказались SF-36 и КССQ, суммарные показатели которых имели тесную корреляционную связь. А специфический опросник для ХСН – MHFLQ хотя и показал снижение качества жизни, оказался менее чувствительным в течение 5 лет для пациентов с митральным стенозом.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппов Е.В., Петров В.С., Окорочков В.Г. ИБС, инфаркт миокарда и инсульт. Распространенность, ассоциации, влияние на исходы (по данным исследования Меридиан-РО). *Медицинский совет*, 2015, 8: 14-21. / Filippov EV, Petrov VS, Okorokov VG. CAD, myocardial infarction and stroke. Prevalence, associations, impact on outcomes (the Meridian-RO study). *Meditinskyi Sovet*, 2015, 8: 14-21.
2. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.*, 2005, 41(10): 1403-1409.
3. Shan L, Saxena A, McMahon R, Wilson A, Newcomb A. A systematic review on the quality of life benefits after aortic valve replacement in the elderly. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, 145: 1173-1189.
4. van Geldorp MWA, Heuvelman HJ, Kappetein AP, Busschbach JJV, Cohen DJ, Takkenberg JJM et al. Quality of life among patients with severe aortic stenosis. *Neth Heart J*, 2013, 21(1): 21-27.
5. Goldsmith RA, Lipb YH, Patel RL. Prospective study of changes in the quality of life of patients following mitral valve repair and replacement. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2001, 20: 949-955.
6. Arnaz A, Temur B, Gullu AU, Kizilay M, Altun D, Yuksek A et al. A comparison of quality of life in mitral valve replacement and mitral valve repair patients. *Cardiovasc Surg Int*, 2017, 4(1): 1-6.
7. Krittayaphong R, Chotinaiwatarakul C, Kangkagate C. Improvement of Quality of Life after Percutaneous Balloon Mitral Valvulotomy in Patients with Mitral Stenosis: Does Rhythm Matter? *The Journal of heart valve disease*, 2007, 16(1): 13-18.
8. Gouda M, Hussin E, Gad MM. Quality of life after successful percutaneous mitral commissurotomy; 3 years follow up study. *Journal of Indian college of cardiology*, 2015, 5: 277-281.
9. Riaz A, Hanif MI, Khan IH, Hanif A, Mughal S, Anwer A. Quality of life in patients with rheumatic heart disease. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(3): 370-375.
10. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*, 2015, 3: 83-87. / Petrov VS. The results of a 5-year follow-up of patients with rheumatic heart disease. *Rossiyskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova*, 2015, 3: 83-87.
11. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(5): 1245-55.
12. Зотова Л.А., Петров В.С., Вулех В.М., Трунина Т.П. Случай рестриктивной кардиомиопатии в реальной клинической практике. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*, 2018, 1: 74-86. / Zotova LA, Petrov VS, Vulekh VM, Trunina TP. The case of restrictive cardiomyopathy in real clinical practice. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2018, 1: 74-86.
13. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*, 2008, 1: 36-48. / Amirjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. Population's quality of life indicators according to the SF-36 questionnaire (the multicentre MIRAGE study of quality of life). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2008, 1: 36-48.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Петров Вадим Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Рязанского ГМУ им. акад. И.П. Павлова



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



www.a-surgeon.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующ-

щего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.