



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

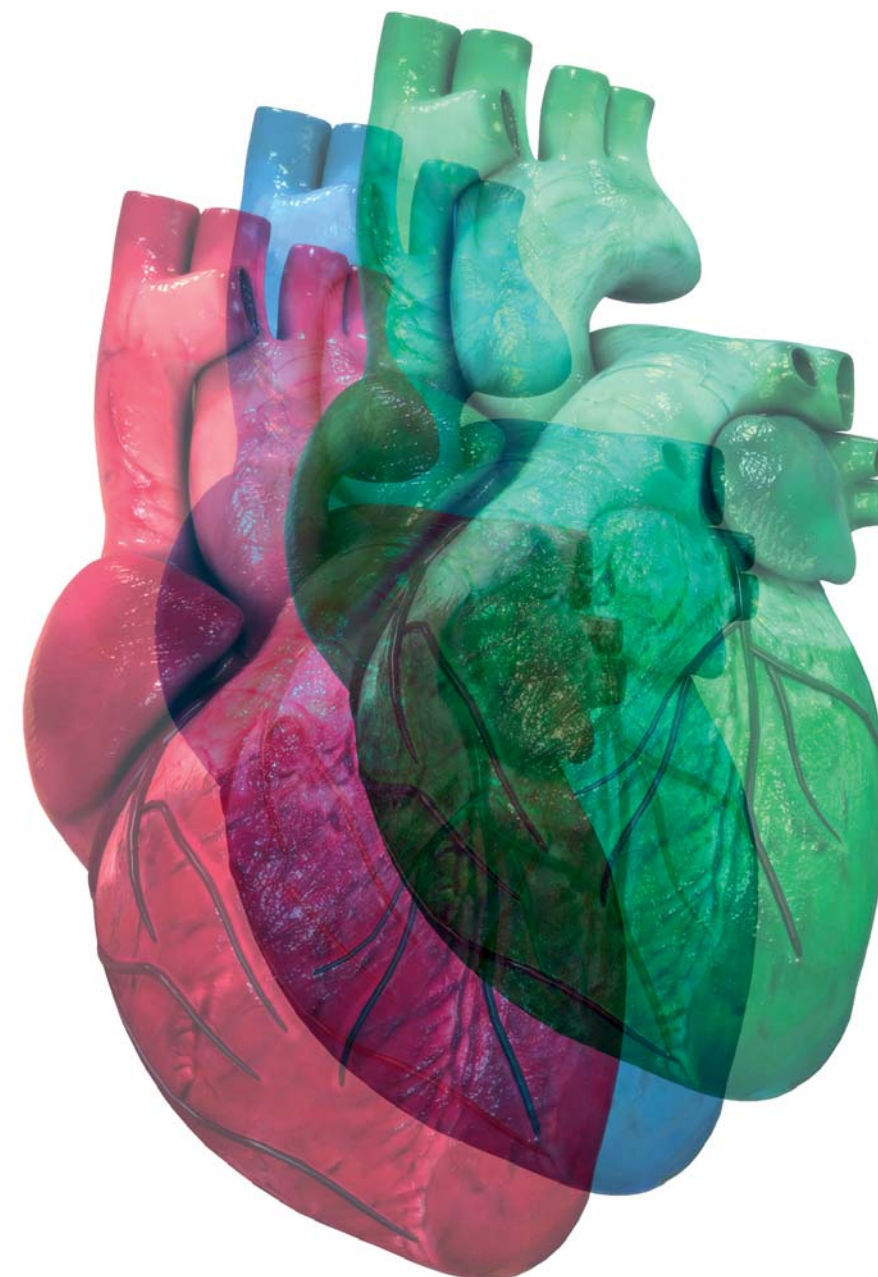
Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

2019 | №5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №5 (2019) • КАРДИОЛОГИЯ

КАРДИОЛОГИЯ

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2019 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 «Руспресс»,
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/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 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

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

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





МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | №5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

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



FOUNDER AND PUBLISHER:

REMEDIOUS GROUP LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina, Natalia Marchenko, Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

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

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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 11 марта 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

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.ФС77-30814 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.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on March 11, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2019

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

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, действующего веще-

ства – 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 panarina@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.



АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

А.А. СОКОЛОВА, А.И. СКРИПКА

Прямые оральные антикоагулянты: первая «подушка безопасности»

И.С. ДААБУЛЬ, А.А. СОКОЛОВА, И.Л. ЦАРЕВ, Д.А. НАПАЛКОВ, В.В. ФОМИН

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сопутствующей хронической болезни почек: результаты проспективного исследования

В.В. КАШТАЛАП, О.Л. БАРБАРАШ

Клопидогрел в составе двойной дезагрегантной терапии при ОКС: обоснованный выбор в сложных клинических ситуациях

А.Д. ЭРЛИХ

Возможность использования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом и ЧКВ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

О.Д. ОСТРОУМОВА, И.В. ГОЛОБОРОДОВА

Возможности применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция дилтиаземом как терапии первой линии в лечении артериальной гипертензии (клинический пример)

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, Н.Г. БЕНДЕЛИАНИ, М.В. ГОЛШМИД, Г.Ю. ЗАХАРОВА, И.М. КУЗЬМИНА, И.И. СЕНИЦИНА

Новые цели и старые средства лечения артериальной гипертензии

Д.А. НАПАЛКОВ, А.А. СОКОЛОВА

Приверженность к приему препаратов как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ

В.А. ИОНИН, Е.Ю. ПЕТРИЩЕВА, Д.С. СКУРИДИН, О.И. БЛИЗНЮК, А.А. ИВАНОВА, А.Г. ФИЛАТОВА, МА И, Е.Л. ЗАСЛАВСКАЯ, Е.И. БАРАНОВА

Антикоагулянтная терапия и компоненты метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной клинической практике

Е.В. ФИЛИПPOB

Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

ANTITHROMBOTIC THERAPY

Anastasiya A. SOKOLOVA, Alena I. SKRIPKA

Direct oral anticoagulants: first airbag

Irina S. DAABUL, Anastasiya A. SOKOLOVA, Ivan L. TSAREV, Dmitry A. NAPALCOV, Viktor V. FOMIN

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and concomitant chronic kidney disease: the results of a prospective study

Vasily V. KASHTALAP, Olga L. BARBARASH

Clopidogrel as a part of double disaggregant therapy in ACS: a reasonable choice in complex clinical situations

Alexey D. ERLIKH

Possibility of using dabigatran in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and PCI

ARTERIAL HYPERTENSION

Olga D. OSTROUMOVA, Irina V. GOLOBORODOVA

Possibilities of using Fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, combined with Diltiazem, a non-dihydropyridine calcium antagonist, as first-line therapy in the treatment of arterial hypertension (clinical case)

Sergei R. GILYAREVSKY, Nana G. BENDELIANI, Maria V. GOLSHMID, Galina Yu. ZAKHAROVA, Irina M. KUZMINA, Irina I. SINITSINA

New targets and old therapies for arterial hypertension

Dmitry A. NAPALCOV, Anastasiya A. SOKOLOVA

Adherence to taking medicines as a basis for prevention of cardiovascular diseases

COMORBID PATIENT

Valery A. IONIN, Elena Yu. PETRISCHEVA, Daniil S. SKURIDIN, Olga I. BLIZNYUK, Anna A. IVANOVA, Alina G. FILATOVA, Ma I, Ekaterina L. ZASLAVSKAYA, Elena I. BARANOVA

Anticoagulant therapy and components of the metabolic syndrome in patients with atrial fibrillation in real outpatient clinical practice

Evgeny V. FILIPPOV

Possibilities for correcting endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

ПРАКТИКА

О.В. ЗАМАХИНА, С.С. БУНОВА, Е.В. УСACHEVA, О.М. КУЛИКОВА, Е.Г. ПОМОРГАЙЛО, Н.А. НИКОЛАЕВ
Предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда

М.Р. АТАБЕГASHVILI, Е.В. КОНСТАНТИНОВА, В.А. КУЗНЕЦОВА, Я.В. ШАРАЕВА, А.А. БОГДАНОВА, М.Ю. ГИЛЯРОВ
Выбор блокатора P2Y12-рецепторов для лечения пациента с острым коронарным синдромом: опыт городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова

С.А. БЕРНС, Е.А. ШМИДТ, А.Г. НЕЕШПАПА, А.А. ПОТАПЕНКО, К.В. СМЕРНОВ, Е.В. ГОРБУНОВА, И.И. ЖИДКОВА, И.Н. МАМЧУР, О.Л. БАРБАРАШ
Факторы риска развития смертельных исходов в течение года наблюдения после тромбоэмболии легочной артерии

ДИССЕРТАНТ

Т.Ф. ВАГАПОВ, В.М. БАЕВ, С.В. ЛЕТЯГИНА
Особенности реакции венозного кровотока нижних конечностей на ортостатическую пробу у мужчин с артериальной гипертензией

Ж.М. СИЗОВА, В.Л. ЗАХАРОВА, К.А. АЛИБЕЙЛИ
Возможности коэнзима Q10 в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и его влияние на показатели качества жизни

PRACTICE

68 Olga V. ZAMAKHINA, Svetlana S. BUNOVA, Elena V. USACHEVA, Oksana M. KULIKOVA, Elena G. POMORGAILO, Nikolai A. NIKOLAYEV
The bisoprolol efficiency predictors in patients with stable angina after myocardial infarction

74 Maria R. ATABEGASHVILI, Ekaterina V. KONSTANTINOVA, Veronika A. KUZNETSOVA, Yadviga V. SHARAEVA, Mikhail U. GYLAROV
The choice of the P2Y12 receptors blocker in the treatment of a patient with acute coronary syndrome: practice of N.I.Pirogov city clinical hospital №1

80 Svetlana A. BERNIS, Evgenia A. SHMIDT, Anastasia G. NEESHAPA, Anastasia A. POTAPENKO, Konstantin V. SMIRNOV, Elena V. GORBUNOVA, Irina I. ZHIDKOVA, Irina N. Mamchur, Olga L. BARBARASH
Risk factors associated with the development of death events during the first year of follow-up after pulmonary thromboembolism

DISSERTANT

86 Timur F. VAGAPOV, Valery M. BAEV, Svetlana V. LETYAGINA
Peculiarities of the reaction of the lower limbs venous blood flow to the orthostatic test in men with arterial hypertension

90 Zhanna M. SIZOVA, Valeria L. ZAKHAROVA, Keklik A. ALIBEYLY
Possibilities of coenzyme Q10 as a part of complex therapy of patients with chronic heart failure and its influence on indicators of quality of life

Главный редактор номера: **Д.А. НАПАЛКОВ, д.м.н., профессор**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

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. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ

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

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ 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, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

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 ФГБУ ДПО 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

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

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

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, 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., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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 последилового образования

Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Оренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НИИЦ ПМ МЗ РФ

Editor in Chief of the Journal: **D.A. NAPALKOV, MD, Prof.**

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva L.I., 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 M.B., Acad. of RANS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina I.A., MD, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Ashrafyan L.A., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., 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 B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

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

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

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

Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova I.N., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics named G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

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

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

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

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

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

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

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

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

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

Priepkaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

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

Ryazantsev S.V., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, 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 V.M., 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 V.F., 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 V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

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

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

Прямые оральные антикоагулянты:

ПЕРВАЯ «ПОДУШКА БЕЗОПАСНОСТИ»

А.А. СОКОЛОВА, А.И. СКРИПКА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сече-

нова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Скрипка Алена Игоревна – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (965) 408-38-67

РЕЗЮМЕ

Профиль безопасности пероральных антикоагулянтов (ПОАК) был подтвержден в крупномасштабных исследованиях, вероятность развития геморрагических событий все же существует, что может быть обусловлено характером сопутствующей патологии пациента, возникшей травмой или потребностью в проведении экстренного хирургического вмешательства. Такие мероприятия для восстановления коагуляционного каскада, как использование концентратов протромбинового комплекса или гемодиализа, широко не использовались в клинической практике для прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК и не имеют доказательной базы. На сегодняшний день единственным зарегистрированным в РФ специфическим антагонистом к ПОАК является идаруцизумаб (Праксбайнд) – нейтрализующий агент, который взаимодействует со свободным и тромбин-связанным дабигатраном, не влияя при этом на другие факторы свертывания крови и функцию тромбоцитов. В исследовании RE-VERSE AD у пациентов, получающих терапию дабигатраном, и у которых развивалось жизнеугрожающее кровотечение, было продемонстрировано, что введение идаруцизумаба обеспечивало полную нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана в течение 4 ч, а уже через 1,5 ч выполнялось экстренное хирургическое лечение, добиваясь при этом нормального периперационного гемостаза в 93,4% случаев. Наличие специфического нейтрализующего агента у конкретного ПОАК может служить одним из аргументов в пользу выбора данного препарата для больных, у которых очевиден высокий риск геморрагического события, экстренного хирургического вмешательства или тромболизиса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, специфический антагонист, дабигатран, идаруцизумаб, тромбозмболические осложнения, геморрагические осложнения

Для цитирования: Соколова А.А., Скрипка А.И. Прямые оральные антикоагулянты: первая «подушка безопасности». *Медицинский совет.* 2019; 5: 6-12. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-6-12>.

Конфликт интересов: А.А. Соколова – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Pfizer.

Direct oral anticoagulants: first airbag

Anastasiya A. SOKOLOVA, Alena I. SKRIPKA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Sokolova Anastasiya Andreevna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair of Intermediate Level Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the

Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Skripka Alena Igorevna – a post-graduate student, Chair of Intermediate Level Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal

State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (965) 408-38-67

ABSTRACT

The safety profile of oral anticoagulants (DOACs) was confirmed in the large-scale studies, the increased risk of hemorrhagic events does still exist, which may be caused by the nature of the patient's concomitant pathology, the resulting injury or the need for emergency surgical procedures. Such measures to restore the coagulation cascade as the use of prothrombin complex concentrates or hemodialysis have not been widely used in the clinical practice to stop the anti-coagulant effect of DOACs and do not have an

evidence base. Today, idarucizumab (Praxbind) is the only specific antagonist to DOACs registered in the Russian Federation, a neutralizing agent that interacts with free and thrombin-related dabigatran, without affecting other blood coagulation factors and platelet function. RE-VERSE AD study showed that administration of idarucizumab in patients receiving dabigatran therapy and who developed life-threatening bleeding provided complete neutralization of the anti-coagulant effect of dabigatran for 4 hours, and after 1.5 hours emergency surgical treatment was performed, achieving at the same time, normal perioperative hemostasis in 93.4% of cases. The availability of a specific neutralizing agent for a specific DOAC could be identified as arguments in favour of choosing this drug for patients who have a high risk of a hemorrhagic event, emergency surgery or thrombolysis.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, neutralizing agent, dabigatran, idarucizumab, thromboembolic complications, hemorrhagic complications

For citing: Sokolova A.A., Skripka A.I. Direct oral anticoagulants: first airbag. *Medsitsinsky Sovet*. 2019; 5: 6-12. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-6-12>.

Conflict of interest: A.A. Sokolova – lectures and research work for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer and Pfizer.

ВВЕДЕНИЕ

Основные постулаты современного применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) – это сопоставимая, а зачастую превосходящая эффективность в профилактике ТЭО. Но главное, что необходимо отметить, – это бесспорное превосходство в безопасности над терапией варфарином. Во всех ключевых исследованиях (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE) на фоне применения ПОАК частота геморрагических осложнений была значимо ниже, а сами геморрагические осложнения реже носили жизнеугрожающий характер и не превышали 1,1–3,1% в исследуемой популяции, особенно по частоте развития внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) не более 1% [2, 4, 7]. Данные исследований были подтверждены и реальной клинической практикой, где при менее жестких условиях наблюдения за пациентами и более широком диапазоне назначения препаратов сохранились тенденции к снижению частоты больших геморрагических событий на ПОАК [5, 6, 8, 10, 14]. Тем не менее одной из основных причин отказа от приема ПОАК, как и варфарина, среди пациентов является страх перед возможными кровотечениями и чувство незащищенности в случае возникновения экстренных ситуаций. Ведь никто не застрахован от падений на льду, дорожно-транспортных происшествий, экстренного хирургического лечения, инфаркта или инсульта. С этого момента и начинаются особенности ведения пациентов, получающих ПОАК.

Возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК как дополнительный фактор безопасности пациента при возникновении экстренной ситуации

Несмотря на отсутствие необходимости в рутинном мониторингировании показателей коагуляционного каскада для оценки адекватности антикоагулянтного эффекта на фоне применения ПОАК, практикующие специалисты сталкиваются с ситуациями, когда возникает необходимость в оценке степени или отсутствия антикоагулянтного действия препаратов.

Таковыми ситуациями являются:

- жизнеугрожающие кровотечения
- острая хирургическая патология, требующая экстренного оперативного вмешательства
- необходимость проведения тромболизиса при ОКС или ишемическом инсульте.

Убедиться в том, что пациент действительно недавно принял таблетку ПОАК, возможно при помощи стандартной коагулограммы (показатели АЧТВ, ТВ и ПВ) и определения анти-Ха-активности для выявления пиковой концентрации различных антикоагулянтов [11–13].

Однако это только косвенное определение антикоагулянтного эффекта. Данные показатели неспецифичны, и результаты могут очень сильно варьировать в зависимости от реактивов и приборов. К тому же только для дабигатрана существуют пороговые значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ).

Для дальнейшей тактики есть два варианта развития сценария: антикоагулянт принят недавно (пиковая концентрация препарата) или антикоагулянт принят давно, т. е. после приема последней таблетки прошло более 12–13 часов для дабигатрана, апиксабана, 23–24 часа – для ривароксабана (остаточная концентрация) [15].

В случае выявления остаточной концентрации препарата тактика ведения пациента в экстренной ситуации, получающего ПОАК, не будет сильно отличаться от общепринятых рекомендаций для пациентов без антикоагулянтной терапии и будет определяться клиническим характером произошедшего события. А вот основные различия по тактике ведения пациентов начинаются тогда, когда в момент экстренной ситуации сохраняется выраженный антикоагулянтный эффект.

В РФ с 2018 г. зарегистрирован специфический антагонист к дабигатрану – идабизумаб; антитоксикант к ингибиторам Ха-фактора (андексанет-альфа) одобрен FDA, но сроки его появления на российском рынке пока остаются неясными.

Появление специфического антагониста к дабигатрану стало хорошей «подушкой безопасности» и для вра-

чей, и для пациентов. Однако не каждый экстренный эпизод, возникший у пациентов, получающих ПОАК, требует немедленного прекращения антикоагулянтного эффекта. И в первую очередь это касается клинически значимых и малых геморрагических событий, которые зачастую не требуют даже временного прекращения антикоагулянтной терапии. Таким образом, четкая рубрификация показаний к отмене ПОАК может быть актуальным подспорьем для определения тактики ведения таких пациентов (табл.).

На сегодняшний день профиль безопасности ПОАК не вызывает сомнений. В частности, прием дабигатрана даже в стандартной дозе 150 мг 2 р/сут при применении в соответствии с инструкцией ассоциирован с меньшим риском больших кровотечений и внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином. Вместе с тем вероятность развития геморрагических событий у конкретного пациента все же существует, что может быть обусловлено вовсе не особенностями самой антикоагулянтной терапии, а характером сопутствующей патологии, наличием травмы или передозировкой антикоагулянта. При этом особую значимость наличие специфического антагониста у антикоагулянта приобретает в случае необходимости выполнения пациенту экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры. Алгоритм ведения пациентов с учетом появления специфического антагониста к дабигатрану отражен в рекомендациях EHRA 2018 г. (рис. 1).

В современной хирургической практике существует несколько подходов к ведению пациентов с АКТ в периоперационный период (рис. 2). Они зависят не только от

самого факта приема ПОАК, но также от экстренности и сложности конкретного клинического случая. Среди подходов следует рассмотреть возможность отсрочки хирургического лечения, проведения вмешательства в состоянии гипокоагуляции, а также меры по прекращению антикоагулянтного действия ПОАК (если это представляется возможным) [10].

В качестве современных возможностей для прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК предлагается рассмотреть использование концентратов протромбинового комплекса (активированного и неактивированного), гемодиализа и прочие меры, влияющие на гемостаз (рис. 3).

Однако при использовании подобного подхода нет уверенности в том, что коагуляционный каскад вернется в зону нормокоагуляции. Велика вероятность развития гиперкоагуляции либо, наоборот, сохранения гипокоагуляции, что сопряжено с риском развития осложнений во время хирургического лечения и в послеоперационный период. Кроме того, данные стратегии не были изучены в клинических исследованиях и не имеют доказательной базы [15].

ИДАРУЦИЗУМАБ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С конца 2018 г. в РФ появилась возможность использовать в клинической практике специфический антагонист, устраняющий антикоагулянтный эффект дабигатрана, – идаруцизумаб (Праксбайнд).

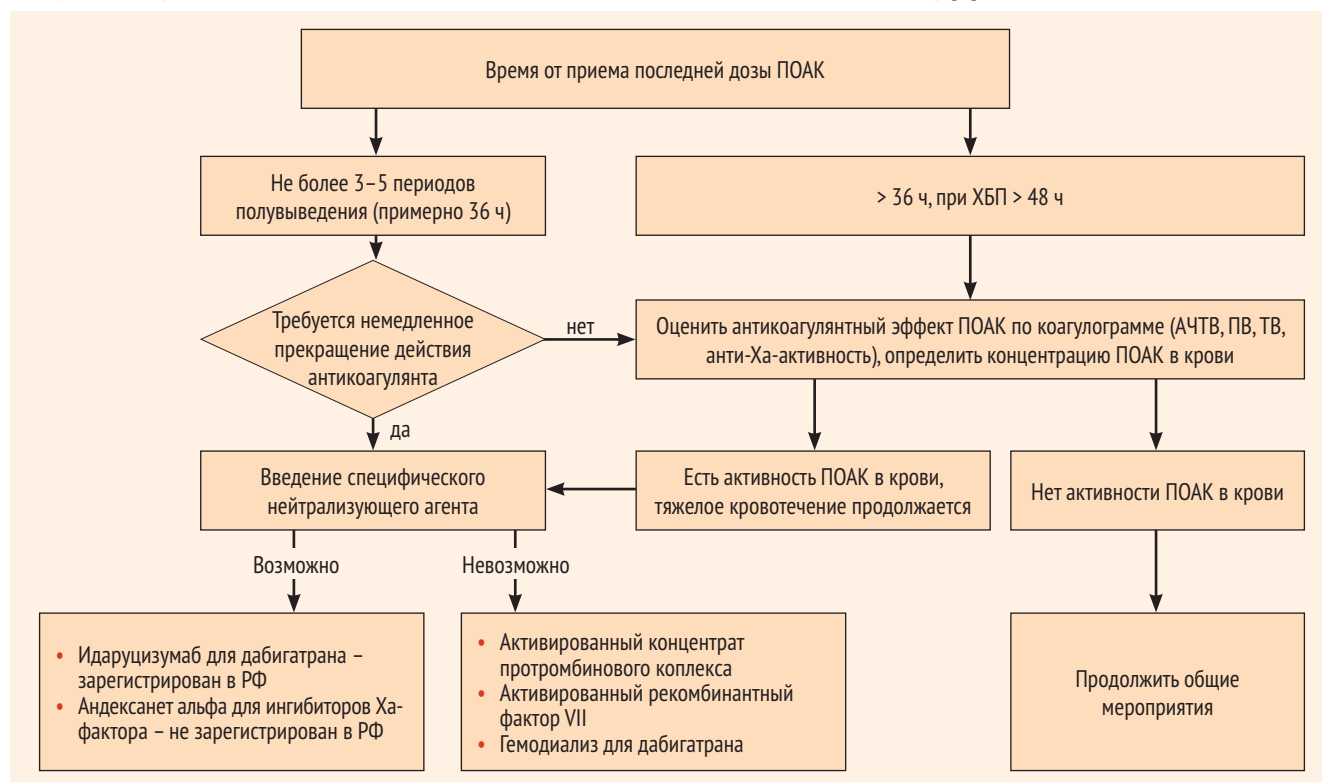
Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела (Fab), связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином.

● **Таблица.** Показания к отмене антикоагулянтного действия ПОАК

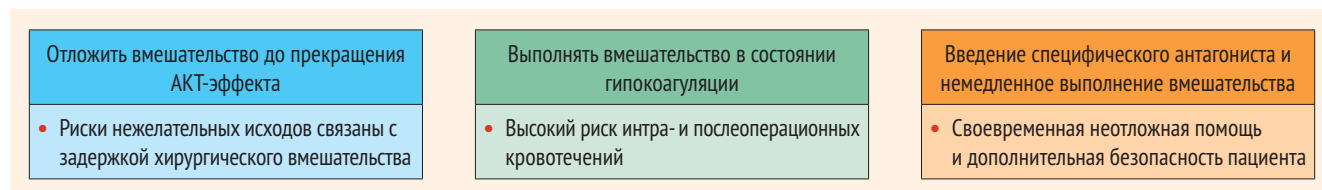
● **Table.** Indications for termination of the anticoagulant effect of DOACs

Необходима отмена антикоагулянтного действия ПОАК (рекомендации ISTH)
Жизнеугрожающие кровотечения: внутричерепное кровоизлияние, симптомная или быстро нарастающая эпидуральная гематома, неконтролируемое кровотечение
Внутренние кровотечения или кровотечения из жизненно важных органов: интраспинальные, интраокулярные, перикардальные, легочные, ретроперитонеальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавления
Продолжающиеся большие кровотечения, несмотря на местные мероприятия, проведенные для достижения гемостаза, либо высокий риск рецидива кровотечения в связи с нарушенным выведением ПОАК или их передозировкой
Необходимость экстренного инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечения, которое не может быть отсрочено до момента выведения антикоагулянта
Срочное хирургическое вмешательство или манипуляция с высоким риском перипроцедурального кровотечения: нейрохирургические операции (на головном и спинном мозге), люмбальная пункция, кардиохирургическое вмешательство, операция на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательства на печени или иные оперативные вмешательства большого объема
Можно рассмотреть отмену антикоагулянтного действия ПОАК
Необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью
Нет необходимости в отмене антикоагулянтного действия ПОАК
Плановая хирургия
Желудочно-кишечные кровотечения, которые можно остановить локально
Высокая концентрация антикоагулянтов, выраженная гипокоагуляция без клинических проявлений в отсутствие кровотечения
Необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью

- **Рисунок 1.** Алгоритм прекращения действия ПОАК в случае развития тяжелого кровотечения [1]
 ● **Figure 1.** Algorithm for termination of the effect of the DOACs in case of severe bleeding [1]



- **Рисунок 2.** Подходы к выполнению неотложных хирургических вмешательств у пациента, получающего ПОАК
 ● **Figure 2.** Approaches to the management of urgent surgical procedures in a patient receiving DOAC



Специфический антагонист взаимодействует и со свободным, и с тромбин-связанным дабигатраном. Идаруцизумаб не оказывает тромбиноподобного действия, не связывается с факторами свертывания V, VIII, XIII, фибриногеном, фактором фон Виллебранда, протеином С и протеаз-активируемым рецептором (PAR-1), а также не влияет на свертывание крови и функцию тромбоцитов.

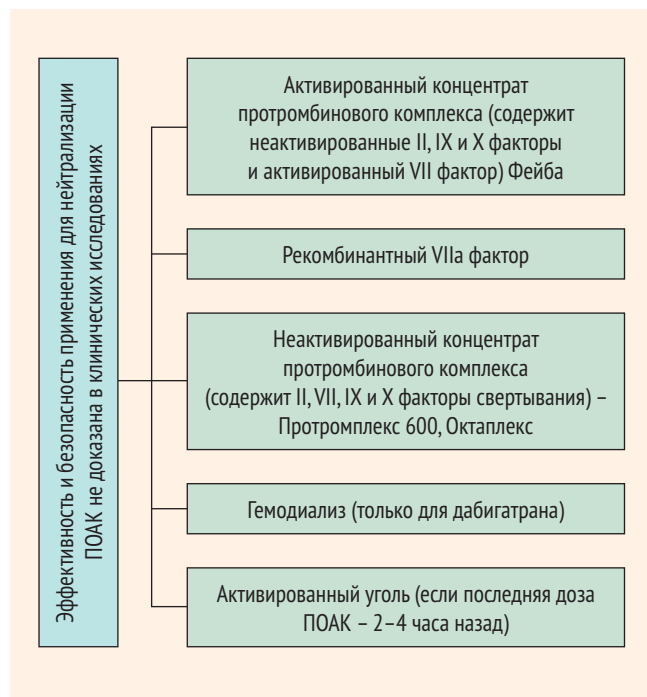
В исследовании RE-VERSE AD у пациентов, получающих терапию дабигатраном, которым потребовалось выполнение экстренных хирургических вмешательств/процедур или у которых развилось жизнеугрожающее кровотечение, было продемонстрировано, что введение идаруцизумаба обеспечивало быструю и полную нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана, оцениваемого с помощью разведенного тромбинового времени и экаринового времени свертывания. Медиана максимальной степени нейтрализации антикоагулянтного эффекта в течение 4 часов составила 100%. При этом в ситуациях, связанных с проведением экстренного хирургического лечения или неотложной процедуры, общая

медиана времени с момента введения первого флакона идаруцизумаба до проведения хирургического лечения составила около 1,5 часов [3]. Следует отметить, что пери-процедурный гемостаз, согласно оценке оперирующего хирурга, был нормальным более чем в 93,4% случаев. Это дает возможность оказывать экстренную хирургическую помощь пациентам на терапии дабигатраном в условиях нормокоагуляции, тем самым снизив интраоперационные риски развития геморрагических, потенциально опасных осложнений у коморбидных пациентов. Таким образом, суммируя вышесказанное, можно представить общую тактику лечения пациентов с ПОАК, которым требуется неотложное хирургическое вмешательство/процедура (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление специфического антагониста, безусловно, является важным фактором, влияющим на выбор антикоагулянта и принципы ведения пациентов. Прадакса (даби-

- **Рисунок 3.** Неспецифические методы нейтрализации эффектов ПОАК
- **Figure 3.** Nonspecific methods for neutralizing the effects of DOACs



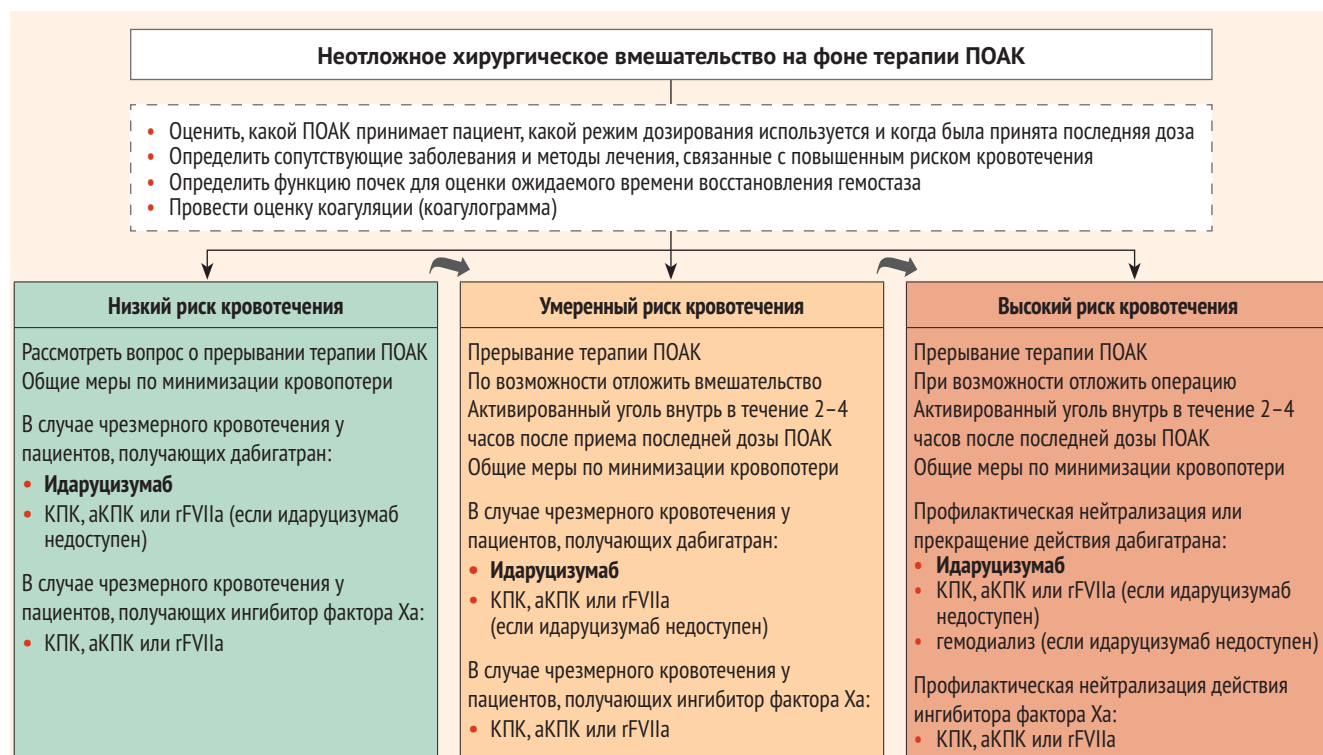
гатрана этексилат) – препарат, обладающий благоприятным профилем безопасности и эффективности, который изучен в масштабных рандомизированных клинических исследованиях и подтвержден данными реальной клинической практики. Однако ни один из пациентов не может быть застрахован от ситуаций, в которых ему может потребоваться выполнение экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры. В этом случае наличие у дабигатрана специфического антагониста создает возможность для быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта препарата и своевременного оказания больному необходимой медицинской помощи. Другими словами, наличие специфического антагониста обеспечивает дополнительную безопасность, страховку для тех, кому в качестве антикоагулянта для длительного применения был назначен дабигатран.

По мнению ведущих российских экспертов, наличие специфического антагониста у конкретного ПОАК может служить одним из аргументов в пользу выбора данного препарата для больных, у которых очевиден высокий риск экстренных хирургических вмешательств и процедур. К ним в первую очередь относятся лица с высоким потенциалом травматизма (водители, спортсмены, люди с высоким риском падений), пациенты с высоким риском развития острого коронарного синдрома, инсульта и рецидивирующими кровотечениями.



Поступила/Received 21.02.2019

- **Рисунок 4.** Общая тактика лечения пациентов, получающих ПОАК, которым требуется неотложная хирургическая или инвазивная процедура
- **Figure 4.** General strategy for management of patients receiving DOACs that require an urgent surgical or invasive procedure



КПК – концентрат протромбинового комплекса; аКПК – активированный концентрат протромбинового комплекса; rFVIIa – рекомбинантный активированный фактор VII.



ПРАДАКСА® —
единственный НОАК
в России, имеющий
свой специфический
антагонист^{3-5**}

000 -Берингер Ингельштайм, 125711 Москва, Ленинградское шоссе,16А, стр.3, телефон (495) 5445044, Факс (495) 5445620, www.boehringer-ingelheim.ru, Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующим адресам: 000 -Берингер Ингельштайм, Почтовый адрес: 125711, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3, Тел: +7 495 544 5040, Электронная почта: ncj@boehringer-ingelheim.com, ncj@boehringer-ingelheim.ru, ncj@boehringer-ingelheim.de, Лио атт. (Письмо) Москва, 111-833-342, 2 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Passager® "Инфелгин 10 мг" - ПСР-0007055/09, 150 мр. - ЛПН-000872, 8. Мелл, 2017, Анн.337702,131-441, 4. www.boehringer-ingelheim.com, www.boehringer-ingelheim.ru, www.boehringer-ingelheim.de, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin, www.boehringer-ingelheim.de/infelgin, www.boehringer-ingelheim.com/infelgin, www.boehringer-ingelheim.ru/infelgin,

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2018 EHRA/ Executive summary. *Europace*. 2018;20(1).
2. Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
3. Eikelboom J. et al; Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(4):645-656.
4. Fordyce C.B. et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134(1):37-47.
5. Graham D.J. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
6. Graham D.J. et al., Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1662-1671.
7. Hijazi Z. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60.
8. Huisman M.V. et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55-63.
9. Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
10. Larsen T.B. et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
11. Pollack C.V. Evidence supporting idarucizumab for the reversal of dabigatran. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34:33-38.
12. Pollack C.V., Jr., Reilly P.A., van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *The New England journal of medicine*. 2017;377:431-41.
13. Seeger J.D. et al. Propensity Score Weighting Compared to Matching in a Study of Dabigatran and Warfarin. *Drug Saf*. 2017;40(2):169-181.
14. Villines T.C. et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114(6):1290-8.
15. Ревизишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и соавт. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии*. 2018;92:59-72. [Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N., et al. Features of urgent and emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants: consensus statement of an interdisciplinary group of experts. *Vestnik Aritmologii*. 2018; 92: 59-72.] (In Russ).



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

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

Реклама

www.remedium.ru

Компания «РепРент» предоставляет
весь спектр услуг по аренде медицинских
представителей, проведению независимого
аудита, а также по выводу продуктов
на рынок России.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru



Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сопутствующей хронической болезни почек:

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

И.С. ДААБУЛЬ, А.А. СОКОЛОВА, И.Л. ЦАРЕВ, Д.А. НАПАЛКОВ, В.В. ФОМИН

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Даабуль Ирина Сергеевна – врач-терапевт лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: dririnadaaboul@mail.ru

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Царев Иван Леонидович – аспирант кафедры факультетской терапии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: mudravr@gmail.com

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: dminap@mail.ru

Фомин Виктор Викторович – чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: fomin_vic@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы как отечественными, так и зарубежными авторами было опубликовано много работ по антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий (ФП). Самые крупные из них посвящены изучению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), появившихся в данной области начиная с 2009 года, и их сравнению с антагонистами витамина К (АВК) по эффективности, безопасности и другим важным характеристикам. Исследований, посвященных ПОАК и сравнению их как с АВК, так и между собой при ФП в сочетании со сниженной фильтрационной функцией почек, гораздо меньше, и большинство из них носят ретроспективный характер. Между тем распространенность хронической болезни почек (ХБП) в популяции весьма высока, и при подборе антикоагулянтной терапии именно таким больным врачи сталкиваются с наибольшими трудностями.

Цель. Оценить влияние АВК и ПОАК на фильтрационную функцию почек в реальной клинической практике у пациентов с ФП в зависимости от стадии ХБП.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное неинтервенционное наблюдательное исследование в параллельных группах, в которое вошли 92 пациента с ФП и ХБП 1–4 стадии (C1–C4). Группу сравнения составили 35 пациентов с ФП без сопутствующей ХБП. Возраст пациентов варьировал от 44 до 94 лет (средний возраст составил $72,2 \pm 8,5$ лет). Пациенты обеих групп получали антикоагулянтную терапию АВК (варфарином) или одним из зарегистрированных в РФ ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). При динамическом наблюдении (медиана наблюдения составила 10 месяцев) контрольные визиты осуществлялись каждые 3 месяца. Во время визитов проводилась оценка эффективности (инсульты/ТИА и ТЭО) и безопасности (большие и малые геморрагические события) антикоагулянтной терапии, а также функционального состояния почек в динамике (КК по Кокрофту – Голту, СКФ по CKD-EPI).

Результаты. Приводятся основные результаты по группе пациентов с ФП и ХБП. Значимой динамики фильтрационной функции почек в зависимости от принимаемого антикоагулянта (АВК или представители класса ПОАК) выявлено не было. За время наблюдения не было зарегистрировано тромбоземболических осложнений и больших кровотечений. На фоне приема любой из доз ривароксабана отмечалось больше малых геморрагических событий, чем на фоне приема других антикоагулянтов.

Выводы. У пациентов с ФП и ХБП не было выявлено достоверного влияния того или иного антикоагулянта на фильтрационную функцию почек, что, возможно, связано с получаемой в большом проценте случаев сопутствующей нефропротективной терапией (иАПФ/БРА, антагонисты кальция, статины). Терапия ПОАК и варфарином у пациентов с ФП и ХБП в течение в среднем 10 месяцев наблюдения была эффективна и безопасна. При ФП и ХБП из ПОАК несколько более предпочтительным в отношении малых геморрагических событий представляется использование дабигатрана или апиксабана, лечение которыми реже приводит к развитию геморрагических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий (ФП), прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), антагонисты витамина К (АВК), варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, хроническая болезнь почек (ХБП)

Для цитирования: Даабул И.С., Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Фомин В.В. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сопутствующей хронической болезни почек: результаты проспективного исследования. *Медицинский совет*. 2019; 5: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-14-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and concomitant chronic kidney disease:

THE RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY

Irina S. DAABUL, Anastasiya A. SOKOLOVA, Ivan L. TSAREV, Dmitry A. NAPALKOV, Viktor V. FOMIN

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Daabul Irina Sergeevna – MD, general practitioner of treatment and diagnostic department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: dririnadaaboul@mail.ru

Sokolova Anastasiya Andreevna – MD, PhD, assistant professor of Chair of Faculty Therapy №1 of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of

Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Tsarev Ivan Leonidovich – MD, Junior Researcher, PhD Student of Chair of Faculty Therapy №1 of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: mudravr@gmail.com

Napalkov Dmitry Aleksandrovich – MD, PhD, Professor of Chair of Faculty Therapy

№1 Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: dminap@mail.ru

Fomin Viktor Viktorovich – Corresponding Member of RAS, Professor, MD, Vice-Rector for Clinical Work and Additional Professional Education, Head of the Department of Faculty Therapy No. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: fomin_vic@mail.ru

ABSTRACT

In recent years, both Russian and foreign authors have published many papers on anticoagulant therapy for atrial fibrillation (AF). The largest are devoted to the study of direct oral anticoagulants (DOACs), which have appeared in this field since 2009, and their comparison with vitamin K antagonists (VKAs) in terms of efficacy, safety and other important characteristics. There are far fewer studies on DOACs and their comparison with VKAs and with each other in patients with AF and reduced kidney function. Most of them are retrospective. Meanwhile, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the population is very high, and doctors are faced with a problem of selecting anticoagulant therapy for these patients.

Purpose. To assess the effect of VKAs and DOACs on renal function in real clinical practice in patients with AF depending on the stage of CKD.

Materials and methods. A prospective single-centre non-randomized non-interventional observational study in parallel groups was conducted. The study included 92 patients with AF and CKD of 1-4 stages (S1-S4). The comparison group consisted of 35 patients with AF without concomitant CKD. The patients' age ranged from 44 to 94 years (mean age was 72.2 ± 8.5 years). Patients of both groups received anticoagulant therapy with VKA (warfarin) or one of the registered in the Russian Federation DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). During the observation (median was 10 months), follow-up visits were every 3 months. On visits we conducted the evaluation of effectiveness (strokes / TIA and thromboembolic complications) and safety (major and minor hemorrhagic events) of anticoagulant therapy, as well as the dynamics of kidney function (CC by Cockcroft-Gault, GFR by CKD-EPI).

Results. The main results are devoted to patients with AF and concomitant CKD. Significant dynamics of the kidney function depending on the anticoagulant taken (VKA or representatives of the DOACs class) were not identified. There were not any thromboembolic complications and major bleedings during the observation period. Statistically significant more minor bleedings on any dose of rivaroxaban in comparison with other anticoagulants were identified.

Conclusions. In patients with AF and CKD, there was no significant effect of one or another anticoagulant on the kidney function, which is probably related to the concomitant nephroprotective therapy obtained in a large percentage of cases (ACE inhibitors / ARA, calcium antagonists, statins). Therapy with DOACs and warfarin in patients with AF and CKD for an average of 10 months of follow-up was effective and safe. In case of AF and CKD combination, the use of dabigatran or apixaban seems to be more preferable in relation to minor bleedings, the use of which less often leads to the development of hemorrhagic events.

Keywords: atrial fibrillation (AF), direct oral anticoagulants (DOACs), vitamin K antagonists (VKA), warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, chronic kidney disease (CKD)

For citation: Daabul I.S., Sokolova A.A., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Fomin V.V. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and concomitant chronic kidney disease: the results of a prospective study. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-14-19>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречаемой аритмией у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1]. При этом у пациентов с ХБП ФП ассоциируется с большей частотой как ишемического инсульта (системных эмболий), так и кровотечений в сравнении с общей популяцией пациентов с ФП.

Постоянный прием оральных антикоагулянтов является наиболее эффективной формой профилактики тромботических осложнений у пациентов с ФП. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2016 г. после изучения результатов проведенных на тот момент исследований прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) были признаны более предпочтительными к назначению (при отсутствии противопоказаний), нежели варфарин, у пациентов с ФП и сохраненной, а также умеренно сниженной (КК 30–49 мл/мин) фильтрационной функцией почек [2].

Использование ПОАК у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП требует выбора корректных доз препаратов в связи с различным почечным клиренсом представителей класса ПОАК и необходимостью соблюдения баланса «польза/риск». Однако в литературе практически отсутствуют данные по проспективным исследованиям ПОАК, а также их сравнению между собой при ФП, сочетающейся с ХБП. Опубликовано несколько субанализов основных рандомизированных клинических исследований (РКИ) – RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE у пациентов с ФП в зависимости от степени снижения фильтрационной функции почек [3–6]. К недостаткам такого вида сбора данных можно отнести ретроспективный характер, а также сопоставление каждого ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана) только с варфарином. Кроме того, в ряде работ и клинических наблюдений приводятся данные о том, что ПОАК, как и варфарин, могут приводить к развитию антикоагулянт-ассоциированной нефропатии [7]. В настоящее время для понимания эффективности и безопасности использования ПОАК в когорте пациентов с ХБП проводятся несколько исследований среди пациентов с конечными стадиями ХБП, а также исследования, оценивающие влияние ПОАК на прогрессирование ХБП (исследование XARENO, NCT02663076 [8]; RE-ELECT, NCT03789695 [9]).

Целью нашей работы было оценить влияние оральных антикоагулянтов (варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) на фильтрационную функцию почек в повседневной клинической практике у пациентов с ФП, в зависимости от стадии ХБП, и сравнить эффективность и безопасность препаратов между собой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное неинтервенционное наблюдательное исследование в параллельных группах, оценивающее эффективность и безопасность использования варфарина и доступных в РФ ПОАК, у пациентов с умеренно сниженной функцией почек, а также их влияние на

фильтрационную способность почек (медиана наблюдения составила 10 месяцев).

Всего в исследование было включено 127 пациентов с ФП: 92 с диагностированной ХБП (группа ХБП (+)) и 35 – без ХБП (группа ХБП (-)). Средний возраст участвовавших больных составил $72,2 \pm 8,5$ лет. Пациенты имели высокий риск тромботических осложнений (в среднем 4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) и умеренный риск развития больших кровотечений (средний балл по HAS-BLED – 1,4). Из сопутствующей патологии чаще всего (в 96,1%) встречалась артериальная гипертензия (АГ), четверть больных (25,2%) страдала сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Ряд пациентов имели в анамнезе перенесенные сердечно-сосудистые события (17,3% пациентов перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ), а 18,9% – ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА)). В качестве сопутствующей терапии большинство больных получали препараты с доказанными нефропротективными свойствами: 74,8% – иАПФ/БРА, 62,2% – статины.

Сравнительная характеристика пациентов из групп ХБП (+) и ХБП (-) представлена в *таблице 1*.

Достоверные различия между группами были получены по возрасту (в группе ХБП (+) пациенты были достоверно старше пациентов из группы ХБП (-), $p < 0,001$), количеству баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (в группе ХБП (+) пациенты имели больший риск как тромботических, так и геморрагических событий), а также по показателям фильтрационной функции почек (СКФ по CKD-EPI и КК), что согласуется с характеристиками пациентов с ХБП в популяции. По сопутствующей патологии достоверных различий между двумя группами не было. По сопутствующей терапии достоверные различия были получены по частоте назначений блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ и БРА) и β -адреноблокаторов: они достоверно чаще назначались пациентам с сопутствующей ХБП. По остальным группам препаратов, потенциально способных оказывать влияние на функцию почек (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы протонной помпы, диуретики, АМКР и статины), достоверных различий между группами выявлено не было.

Всем пациентам в процессе наблюдения каждые 3 месяца проводили оценку динамики фильтрационной функции почек, а также эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

В зависимости от принимаемого антикоагулянта пациенты в группе ХБП (+) распределились следующим образом (*рис. 1*).

Чаще всего пациенты в нашей выборке из группы ХБП (+) принимали дабигатран, вторым по частоте назначений пациентам с ХБП стал варфарин (27%), третьим – апиксабан.

Распределение пациентов с ХБП в исследовании по стадиям представлено в *таблице 2*.

В нашей работе преобладали пациенты с 3а-, 2- и 3б-стадиями ХБП (в общей сложности – 92,4% от общего числа с ФП и ХБП).

Исходные характеристики фильтрационной функции почек (КК, СКФ) у пациентов с ХБП, принимающих различные ПОАК и варфарин, достоверно не различались.

В таблице 3 представлены основные характеристики пациентов с ФП и ХБП в зависимости от принимаемого ими антикоагулянта.

В целом пациенты, принимающие разные ОАК, не различались. Однако при попарном сравнении пациенты, принимавшие дабигатран, были достоверно моложе пациентов, принимавших ривароксабан ($p = 0,047$). Также пациенты, принимавшие апиксабан, имели достоверно более высокий риск тромботических событий по сравнению с больными, получавшими дабигатран ($p = 0,015$). А в группе варфарина оказались пациенты с достоверно более высоким расчетным риском кровотечений по шкале HAS-BLED, чем пациенты в группе дабигатрана ($p = 0,036$).

Исходные характеристики фильтрационной функции почек (клиренс креатинина и СКФ) у пациентов с ФП и

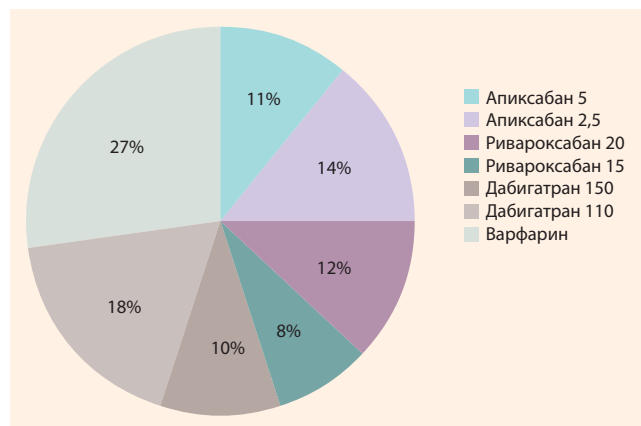
● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов с ФП в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

● **Table 1.** Comparative characterisation of patients with AF depending on the concomitant presence of CKD

Характеристика пациентов	ХБП (+) (n = 92)	ХБП (-) (n = 35)	p
Мужчины	36 (39,1%)	18 (51,4%)	0,21
Женщины	56 (60,9%)	17 (48,6%)	0,21
Средний возраст, годы	73,8 ± 7,82	68,0 ± 8,89	<0,001
Средний ИМТ, кг/м ²	29,5 ± 5,28	28,3 ± 4,14	0,26
HAS-BLED средний, балл	1,6 ± 0,83	1,1 ± 0,83	<0,01
CHA ₂ DS ₂ -VASc средний, балл	4,3 ± 1,47	3,1 ± 1,48	<0,001
СКФ (CKD-EPI) сред., мл/мин/1,73 м ²	54,1 ± 16,13	79,3 ± 10,59	<0,001
КК (по Кокрофту – Голту) сред., мл/мин	62,7 ± 23,53	89,4 ± 23,55	<0,001
Сопутствующая патология			
ОНМК/ТИА в анамнезе	19 (20,7%)	5 (14,3%)	0,57
ИМ в анамнезе	17 (18,5%)	5 (14,3%)	0,77
Сахарный диабет	27 (29,3%)	5 (14,3%)	0,13
Артериальная гипертензия	90 (97,8%)	32 (91,4%)	0,13
ХСН (ФВ≤40%)	9 (9,8%)	3 (8,6%)	1,00
Сопутствующая терапия			
иАПФ/БРА	74 (80,4%)	21 (60,0%)	0,02
Бета-блокаторы	67 (72,8%)	19 (54,3%)	0,046
Блокаторы кальциевых каналов	23 (25%)	12 (34,3%)	0,30
Диуретики	46 (50%)	17 (48,6%)	0,89
АМКР	27 (29,3%)	9 (25,7%)	0,85
Амиодарон	16 (17,4%)	3 (8,6%)	0,27
Статины	57 (62%)	22 (62,9%)	0,93
Ингибиторы протонной помпы	39 (42,4%)	13 (37,1%)	0,59
Длительная терапия варфарином в анамнезе	39 (42,4%)	11 (31,4%)	0,26

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов с ФП и ХБП по препаратам и их дозировкам

● **Figure 1.** Disposition of patients with AF and CKD to drugs and drug dosages



ХБП, в зависимости от получаемого ими препарата, достоверно не различались. Однако при попарном сравнении было получено достоверное различие по КК между группами пациентов, принимающих варфарин и дабигатран: в группе принимающих варфарин КК был достоверно ниже ($p = 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения нами не было выявлено достоверного изменения фильтрационной функции почек ни в одной из групп (рис. 2–4).

Несмотря на высокий расчетный риск тромботических событий по шкале CHA₂DS₂-VASc ($4,3 \pm 1,47$ балла) в группе пациентов с ХБП, мы не наблюдали у них тромбоэмболических осложнений ФП ни на одном из препаратов, что можно объяснить не столь длительным периодом наблюдения. С другой стороны, довольно значительным клиническим фактом стало то, что за все время нашего наблюдения на фоне приема варфарина и ПОАК пациентами с ФП и ХБП не произошло ни одного большого кровотечения. Нами было зафиксировано 25 малых геморрагических событий, не потребовавших отмены антикоагулянтной терапии (за исключением одного небольшого клинически значимого кровотечения из язвы

● **Таблица 2.** Распределение пациентов с ФП и по стадиям ХБП

● **Table 2.** Disposition of patients with AF and CKD stages

Стадии ХБП	СКФ по CKD-EPI	Количество пациентов
C1	>90 мл/мин/1,73 м ²	5 (5,4%)
C2	60–89 мл/мин/1,73 м ²	28 (30,4%)
C3a	45–59 мл/мин/1,73 м ²	31 (33,7%)
C3b	30–44 мл/мин/1,73 м ²	26 (28,3%)
C4	15–29 мл/мин/1,73 м ²	2 (2,2%)

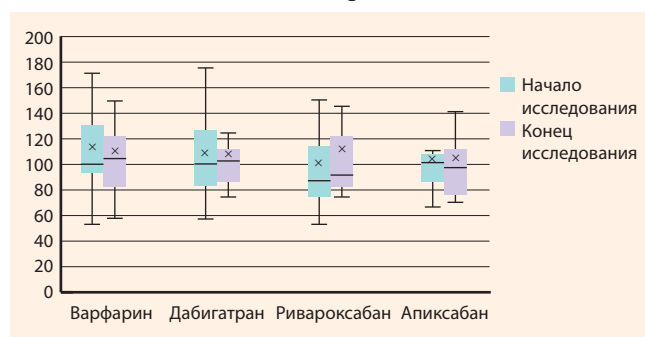
Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; C1–C5 – стадии ХБП.

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с ФП и ХБП в зависимости от принимаемого антикоагулянта
 ● **Table 3.** Comparative characterisation of patients with AF and CKD depending on anticoagulant taken

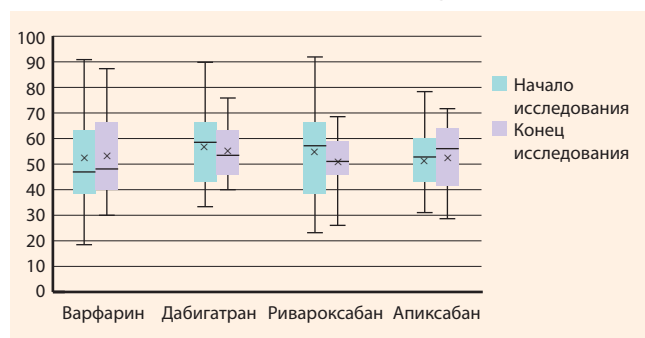
Показатель	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 18)	Апиксабан (n = 23)	Варфарин (n = 25)	p
Средний возраст	70,9 ± 7,07	75,7 ± 6,61	75,0 ± 9,02	74,4 ± 7,82	0,155
HAS-BLED, баллы ± SD	1,3 ± 0,88	1,5 ± 0,79	1,7 ± 0,89	1,8 ± 0,72	0,240
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы ± SD	3,8 ± 1,66	4,3 ± 1,49	4,7 ± 1,10	4,2 ± 1,46	0,143
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	57,4 ± 16,08	56,8 ± 18,02	52,2 ± 11,80	51,0 ± 17,11	0,412
КК (по Кокрофту – Голту), мл/мин	71,6 ± 23,71	60,4 ± 24,91	61,7 ± 24,09	56,3 ± 19,13	0,113

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, КК – клиренс креатинина, SD – стандартное отклонение.

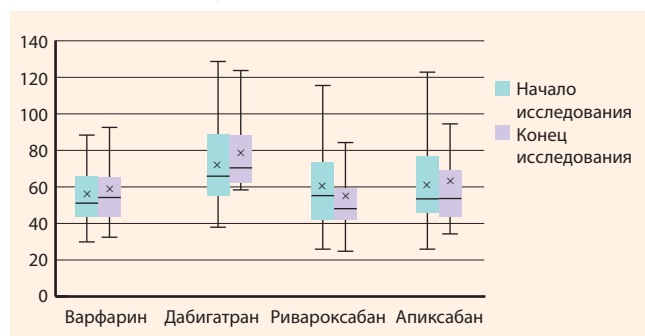
● **Рисунок 2.** Динамика уровня креатинина (мкмоль/л) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП
 ● **Figure 2.** Dynamics of creatinine level (μmol/l) in patients with CKD on various oral anticoagulants



● **Рисунок 3.** Динамика СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73 м²) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП
 ● **Figure 3.** Dynamics of GFR (CKD-EPI, mL/min/1.73 m²) in patients with CKD on various oral anticoagulants



● **Рисунок 4.** Динамика КК (мл/мин) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП
 ● **Figure 4.** Dynamics of QC (mL/min) in patients with CKD on various oral anticoagulants



желудка, при котором производилась временная отмена антикоагулянта с последующим возобновлением его приема). Распределение геморрагических событий, в зависимости от принимаемого препарата и его дозировки, представлено на рисунке 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

В масштабной ретроспективной работе M. Bohm и соавт., проведенной на основе исследования RE-LY, показано, что у пациентов, получавших варфарин, снижение СКФ было более выраженным по сравнению с пациентами, принимавшими дабигатран в любой из доз (110 или 150 мг 2 раза в день) [10]. В субанализе исследования ROCKET-AF Christopher B. Fordyce с колл. также выявили большее снижение КК у пациентов, получавших варфарин ($-4,3 \pm 14,6$ мл/мин) по сравнению с пациентами, получавшими ривароксабан ($-3,5 \pm 15,1$ мл/мин, $p < 0,001$) [11]. Hijazi Z. и соавт., основываясь на данных исследования ARISTOTLE, сравнили эффективность и безопасность терапии апиксабаном и варфарином в зависимости от изменения функции почек со временем [11]. Клинически значимых различий по динамике КК или СКФ между группами выявлено не было. Приведенные выше работы позволяли предполагать наличие нефропротективного действия у класса ПОАК, однако достоверность этих данных ограничена ретроспективностью их получения.

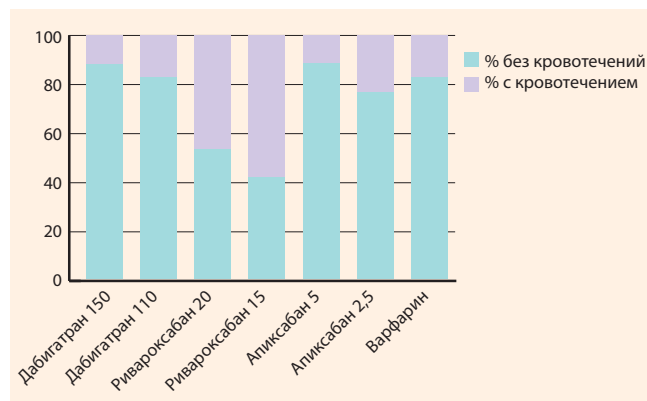
Основными ограничениями нашего исследования являются отсутствие рандомизации, открытый характер исследования, непродолжительный период наблюдения и ограниченное число участвовавших пациентов. Поэтому полученные данные по различиям между группами препаратов следует интерпретировать с осторожностью.

В любом случае не следует недооценивать роль малых кровотечений в связи с тем, что именно они нередко становятся причиной прерывания/прекращения антикоагулянтной терапии, а это, в свою очередь, в разы повышает риски развития тромбоэмболических осложнений ФП, а также является неблагоприятным предиктором общей смертности у пациентов с ФП [12].

ВЫВОДЫ

В целом же можно заключить, что прием того или иного ПОАК или варфарина пациентами с ФП и ХБП

● **Рисунок 5.** Частота кровотечений в зависимости от антикоагулянта и его дозы у пациентов с ФП и ХБП (в %)
 ● **Figure 5.** Bleeding rate depending on the anticoagulant and its dose in patients with AF and CKD (%)



достоверно не влиял на динамику фильтрационной функции почек, что, возможно, связано с получаемой в большом проценте случаев сопутствующей нефропротективной терапией (иАПФ/БРА и статинами). ПОАК, вероятно, имеют нефропротективный эффект только относительно сравнения с терапией антагонистами витамина К. Терапия различными ПОАК (как и варфарином) у пациентов с ФП и ХБП в течение чуть менее года не сопровождалась развитием тромбозомболических осложнений и больших кровотечений, что свидетельствует в пользу ее эффективности и безопасности. В связи с достоверно большим количеством малых геморрагических событий на фоне приема ривароксабана, независимо от его дозы, у пациентов с ФП и умеренно выраженной ХБП предпочтительными к применению можно считать терапию дабигатраном и аликсабаном.



Поступила/Received 03.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Olesen J.B. et al., Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-35.
- Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016.
- Hijazi Z. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129(9):961-70.
- Fox K.A. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387-94.
- Hohnloser S.H. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821-30.
- Racchah B.H. et al. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest.* 2016;149(6):1516-24.
- Wheeler D.S., Giugliano R.P., and Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):461-7.
- Factor XA – Inhibition in RENal Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation – Observational Registry (XARENO). [cited 2019 18/02]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663076?cond=NCT02663076&rank=1>.
- Dabigatran vs Warfarin in AF Patients With T2D and CKD (RE-ELECT). [cited 2019 18/02]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03789695?cond=re-elect&rank=1>.
- Böhm M. et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2481-93.
- Hijazi Z. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):451-60.
- Fumagalli S., Said S.A.M., Laroche C., Gabbai D., Marchionni N., Boriani G., Maggioni A.P., Popescu M.I., Rasmussen R.H., Crijns H.G.J.M., Lip G.Y.P. on behalf of the EORP-AF investigators. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe. *J Am Coll Cardiol EP.* 2015;1:326–34. doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.019.

Клопидогрел в составе двойной дезагрегантной терапии при ОКС:

ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР В СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В.В. КАШТАЛАП^{1,2}, О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Информация об авторах:

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3842)64-31-53, e-mail: v_kash@mail.ru
Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(3842)64-33-08, e-mail: olb61@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и результатов клинических и регистровых исследований освещены сложные вопросы, возникающие при назначении антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, в т. ч. с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП); описаны перспективные стратегии управления риском ишемических и геморрагических событий. Также представлен клинический случай пациента с острым коронарным синдромом и ФП, иллюстрирующий объективную сложность корректного подбора антитромботической терапии у таких больных.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, клопидогрел

Для цитирования: Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Клопидогрел в составе двойной дезагрегантной терапии при ОКС: обоснованный выбор в сложных клинических ситуациях. *Медицинский совет*. 2019; 5: 20-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-20-29>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clopidogrel as a part of double disaggregant therapy in ACS:

A REASONABLE CHOICE IN COMPLEX CLINICAL SITUATIONS

Vasily V. KASH TALAP^{1,2}, Olga L. BARBARASH^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»: 6, Sosnoviy bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation: 22a, Voroshilova st., Kemerovo, 650029, Russia

Author credentials:

Kashtalap Vasily Vasilievich – M.D., Ph.D., the Head of the Laboratory for Pathophysiology of Multivessel and Polyvascular Disease, the Department of Polyvascular and Multivessel Disease, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»; Associate Professor at the Cardiology and

Cardiovascular Surgery Department, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: e-mail: v_kash@mail.ru
Barbarash Olga Leonidovna – M.D., Ph.D., Professor, associate member of Russian Academy of Sciences, Director of the

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»; the Chairman of the Cardiology and Cardiovascular Surgery Department, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: e-mail: olb61@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Based on the recommendations of the European Heart Society and the results of clinical and register studies, the article highlights the complex issues that arise when prescribing antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome, including with concomitant atrial fibrillation (AF); the promising strategies for managing the risk of ischemic and hemorrhagic events are described. Also a clinical case of a patient with acute coronary syndrome and AF is presented, illustrating the objective complexity of correct selection of antiplatelet therapy in such patients.

Keyword: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, antithrombotic therapy, clopidogrel

For citing: Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Clopidogrel as a part of double disaggregant therapy in ACS: a reasonable choice in complex clinical situations. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 20-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-20-29>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Острый коронарный синдром (ОКС) остается важной проблемой современной кардиологии. Именно с этим заболеванием, особенно при наличии осложнений и коморбидности, связаны высокие показатели госпитальной летальности и отдаленной сердечно-сосудистой смертности в нашей стране и других развитых странах [1].

В широкоую клиническую практику внедрены инвазивные подходы, доказавшие свою эффективность в лечении ОКС в ранние сроки заболевания, а также методы вторичной профилактики после перенесенного острого сосудистого события [2, 3]. При этом определяющим фактором успешного ведения больного после инфаркта миокарда (ИМ) является комплаентность (приверженность лечению) – согласие пациента следовать всем рекомендациям лечащего врача, включая прием медикаментозных препаратов в течение всей жизни после установления диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Это особенно важно с позиции необходимости приема двойной дезагрегантной терапии в течение как минимум 12 мес. после любого типа ОКС, что крайне актуально у пациентов с коморбидной патологией, которая может повышать риск развития повторных ишемических событий [5].

Современные клинические рекомендации придают антитромбоцитарному компоненту комплексной медикаментозной реабилитации пациента с ОКС особое значение с позиции профилактики повторных сердечно-сосудистых событий [6]. Показания для двойной антитромбоцитарной терапии (назначение ацетилсалициловой кислоты и второго дезагреганта) с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий определены у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относят пациентов после перенесенного ИМ независимо от факта проведения и способа реваскуляризации, а также перенесших плановую чрескожную реваскуляризацию с имплантацией стента [7]. Основой для определения срока двойной антитромбоцитарной терапии – 1 год для пациентов с ОКС – явились результаты крупного исследования CURE. Гипотеза этого исследования строилась на представлении о том, что высокий риск смертельного исхода у пациентов с перенесенным ИМ сохраняется на протяжении 1 года после перенесенного сердечно-сосудистого события [8]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (12 562 пациента) было первым крупным исследованием, в котором продемонстрированы преимущества двойной антитромбоцитарной терапии в составе ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела продолжительностью до 1 года перед монотерапией ацетилсалициловой кислотой при ОКС без подъема сегмента ST, – была доказана дополнительная эффективность по снижению

риска сердечно-сосудистой смерти (на 2%) без статистически значимого увеличения частоты жизнеугрожающих геморрагических осложнений [9]. Последующее исследование двойной дезагрегантной терапии с клопидогрелом CREDO (2116 пациентов) подтвердило эффективность такой стратегии и для пациентов с ОКС, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [10].

Несмотря на убедительные результаты клинических исследований, показавших эффективность клопидогрела в качестве второго компонента двойной дезагрегантной терапии, согласно современным рекомендациям, у пациентов с ОКС любого типа предпочтение в назначении второго антитромбоцитарного препарата необходимо отдавать «новым» препаратам – прасугрелу и тикагрелору [11–13]. Более того, в настоящее время активно дискутируется возможность продления приема двойной антиагрегантной терапии более 1 года после ОКС на основании результатов исследования PEGASUS-TIMI 54 [14]. Аргументом в пользу такой точки зрения являются данные о том, что высокая вероятность развития повторного ИМ не заканчивается промежутком в 1 год после перенесенного эпизода ОКС. Примерно 40% повторных ИМ возникают в период через 2–5 лет после первого [15]. Можно утверждать, что для определенной категории пациентов продление двойной антитромбоцитарной терапии более 12 мес. позволит значительно снизить риск ишемических событий, в т. ч. фатальных [16].

Однако в реальной клинической практике часть пациентов не готовы принимать двойную антитромбоцитарную терапию даже на протяжении 1 года после ОКС. Отечественные и зарубежные регистровые исследования больных с ОКС констатируют наличие проблемы в виде раннего отказа пациентов от приема жизненно важной терапии антиагрегантными препаратами, что влечет за собой повышение частоты повторных ИМ [15, 17]. Так, по данным недавно проведенного регистра ОКС РЕКОРД-3, через 6 мес. после перенесенного ОКС только 58% пациентов сохраняют прием двойной антитромбоцитарной терапии, а к исходу 12 мес. наблюдения – лишь 45% больных [18]. Результаты исследования С.Н. Толпыгиной и соавт. (2013) свидетельствуют о том, что в течение 12 мес. принимали двойную антитромбоцитарную терапию лишь 38% пациентов, нуждавшихся в ней, при этом отказ от терапии сопровождался доказанным влиянием на риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений [19].

Результаты других исследований показали, что досрочное прекращение приема двойной антиагрегантной терапии значимо повышает риск развития тромботических осложнений в течение первых лет после вмешательства, в первую очередь за счет тромбоза стента [20]. По данным исследования S. Schulz et al. [21], частота

ранних тромбозов имплантированных стентов с лекарственным покрытием на фоне отмены двойной антитромбоцитарной терапии может достигать 0,8% в год, а медиана временного интервала от необоснованной отмены терапии до развития верифицированного тромбоза стента составляет 9 дней. Результаты регистровых исследований о значимом ухудшении раннего и отдаленного прогноза больных с ОКС в случае отказа пациентов от назначенной терапии подтверждаются данными крупных мета-анализов клинических исследований и эпидемиологических наблюдений [22–25].

Причины ранней отмены врачом у пациента с ОКС двойной антитромбоцитарной терапии весьма разнообразны – это могут быть побочные эффекты лечения, необходимость проведения хирургического экстренного и срочного лечения, высокий риск геморрагических событий и, конечно, стоимость лечения [26]. При этом инициатором отмены компонентов двойной терапии может быть как врач, так и сам пациент. Однако особенно часто врач сталкивается с проблемой правильного назначения состава и продолжительности дезагрегантной терапии при развитии такого осложнения ОКС, как фибрилляция предсердий (ФП). У таких пациентов приверженность двойной дезагрегантной терапии, по данным ряда регистров, минимальна из-за высокого риска геморрагических осложнений [5], что требует от практического врача знания рекомендаций и клинической настороженности в отношении кровотечений. По данным регистровых исследований, распространенность ФП у пациентов с ОКС составляет от 6 до 21% [27]. В исследовании S. Kravev et al. [28] было выявлено, что частота ИБС у пациентов, поступающих в стационары с разными типами ФП, достигает 34%, при этом в 21% случаев они нуждаются в последующем проведении ЧКВ или коронарного шунтирования (КШ). Показано, что при развитии ФП у пациентов с ОКС отмечается двукратное увеличение 30-дневной летальности в сравнении с таковой у пациентов с синусовым ритмом. Причем при ранее существовавшей ФП это увеличение составляло 28%, а при остро возникшей – 27%. У 30% пациентов с ФП имеет место внутрисердечный тромбоз, чаще тромбоз ушка левого предсердия. Это создает предпосылки к высокому риску тромбоэмболических осложнений у больных с разными формами ИБС после ЧКВ. Определено, что развитие ФП у пациента с ОКС в 5 раз повышает риск госпитальной летальности по сравнению с таковым у больных с ОКС без ФП [29].

По данным крупного регистрового исследования C.N. Bang et al. [30], выполненного на основании данных Датского регистра ОКС, выявление ФП как осложнения ОКС сопровождалось в течение 3,5 года наблюдения повышением частоты смерти, фатальных и нефатальных ИМ / ишемических инсультов. Так, показатель смертности от всех причин у пациентов с ФП составил 173,9 на 1000 пациенто-лет против 69,4 у больных без ФП. По данным исследования HORIZONS-AMI [31], у пациентов с ФП, развившейся как осложнение ОКС, частота повторных сердечно-сосудистых событий в течение 36 мес. наблюдения в 1,8 раза превышала таковую у пациентов без ФП.

Все вышесказанное обуславливает необходимость применения так называемой тройной антитромботической терапии у таких пациентов, которая включает пероральные антикоагулянты, ацетилсалициловую кислоту и второй дезагрегант. Улучшение выживаемости пациентов с ИБС и ФП, принимающих ацетилсалициловую кислоту и варфарин в течение нескольких лет наблюдения, по сравнению с пациентами на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой или варфарином показано в клиническом исследовании WARIS-2 [32]. По результатам наблюдательного исследования Danish Registry [33], меньшая частота ишемических событий после ИМ на фоне ФП выявлена в группах пациентов, принимающих тройную антитромботическую терапию и терапию варфарином с одним из дезагрегантов (20,1% и 19,4%), по сравнению с пациентами на фоне приема одного антитромбоцитарного препарата (38%). Однако в группе пациентов с тройной антитромбоцитарной терапией была выявлена максимальная частота фатальных и нефатальных кровотечений (14,2%). Результаты регистрового исследования EHRA Survey (2014) [34] также подтвердили, что врачи назначают различные схемы тройной антитромботической терапии разной продолжительности по своему усмотрению.

С целью стандартизации подходов к назначению тройной антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП в течение 12 мес. было проведено исследование WOEST [35]. В исследование включались больные, применяющие оральные антикоагулянты в связи с ФП или наличием механического клапанного протеза, которым выполняли ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Больных распределяли в группы двухкомпонентной терапии (антикоагулянт и клопидогрел; $n = 284$) и трехкомпонентной терапии (антикоагулянт, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота по 80 мг/сут; $n = 289$). После имплантации голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием прием исследуемых препаратов продолжали в течение 1 мес. и 1 года соответственно. Следует отметить, что его результаты экспертным научным сообществом были признаны провальными. Было показано, что в группе пациентов, принимавших варфарин, клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, по сравнению с больными, принимавшими варфарин и клопидогрел, выявлены значимое повышение числа повторных ишемических событий в течение 12 мес. наблюдения (17,7% и 11,3% соответственно, $p = 0,025$), а также катастрофическое повышение общего числа кровотечений (44,9% и 19,5% соответственно, $p < 0,001$). Анализ результатов клинического исследования WOEST определил дальнейшую позицию экспертов кардиологического сообщества Европы, обозначившую необходимость максимального уменьшения сроков приема собственно тройной антитромботической терапии для профилактики повторных ишемических событий от 1 до 6 мес. в зависимости от риска кровотечений у пациентов с ОКС и ФП, оцененного по шкале HAS-BLED [36], что нашло свое отражение в последующих рекомендациях по ведению больных с ОКС и ФП.

Пациенты с неклапанной ФП и ОКС с высоким риском ишемического инсульта и низким риском кровотечений

должны получать трехкомпонентную терапию (ацетилсалициловая кислота в дозе до 100 мг + клопидогрел 75 мг + оральный антикоагулянт) в течение 6 мес.; затем до 12 мес. назначается комбинация непрямого орального антикоагулянта и ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела; затем пожизненно пациент принимает не прямые оральные антикоагулянты. В случае наличия у пациента с неклапанной ФП и ОКС высокого риска ишемического инсульта и высокого риска кровотечений ($HAS-BLED \geq 3$) продолжительность трехкомпонентной комбинации сокращается до 1 мес. (4 нед.). Если пациент с неклапанной ФП и ОКС характеризуется низким риском кровотечений ($HAS-BLED < 3$), то тройная схема назначается на 6 мес., двойная – до 12 мес. Причем при выборе между двумя дезагрегантами предпочтение отдается клопидогрелу, препарату более эффективному и безопасному по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. В дальнейшем больной должен принимать только оральные антикоагулянты неопределенно долго.

Альтернативный указанному подход был использован в клиническом исследовании RE-DUAL PCI [37]. В этом исследовании у пациентов с ФП, подвергшихся ЧКВ, сравнивалась безопасность классической тройной анти тромботической терапии и двойной на основе второго дезагреганта и дабигатрана в двух дозировках – 150 и 110 мг 2 р/сут. Было показано, что подход так называемой двойной терапии с первых суток после вмешательства значительно безопаснее в плане развития больших кровотечений и не менее эффективен в отношении развития ишемических событий.

В настоящее время такой подход регламентирован у пациентов с наличием ФП, подвергшихся ЧКВ, и с высоким риском кровотечений ($HAS-BLED \geq 3$) [38]. Обозначается и то, что в качестве непрямого антикоагулянта для лечения пациентов с необходимостью в приеме тройной анти тромботической терапии могут быть выбраны не только варфарин (с условием, что международное нормализованное отношение (МНО) в пределах 2,0–2,5 будет находиться более 70% времени терапии), но и новые оральные антикоагулянты (НОАК) в сниженных дозировках, показавших свою эффективность для профилактики эмболических осложнений (для дабигатрана этой дозировкой является 110 мг 2 р/сут) [37], для ривароксабана может обсуждаться дозировка 15 мг 1 р/сут). Такая позиция рекомендаций в отношении расширения показаний для НОАК в условиях отсутствия результатов крупных рандомизированных или регистровых исследований вполне понятна. Результаты всех ранее проведенных рандомизированных исследований с участием НОАК показали большую, чем у варфарина, безопасность в отношении развития жизнеугрожающих кровотечений (геморрагического инсульта, в частности). С этих позиций использование клопидогрела в качестве второго дезагреганта в схеме тройной анти тромботической терапии с доказательных позиций не вызывает сомнений [39]. Возможности новых дезагрегантов (тикагрелор и прасугрел) для лечения пациентов с ОКС и ФП в составе тройной анти тромботической терапии достаточно оптимистично оценены в ряде недавних клинических

исследований, однако эта позиция пока не нашла отражения в клинических рекомендациях [37, 40], поскольку есть обоснованные опасения относительно повышения риска кровотечений. Это означает, что комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела с антикоагулянтом является комбинацией выбора в такой непростой для врача клинической ситуации, как сочетание ОКС и ФП [41].

В связи с этим появление исследований, демонстрирующих важность длительной агрессивной вторичной профилактики ишемических событий и смерти, ставит как перед врачами, так и перед пациентами проблему повышения приверженности выполнению рекомендаций как инструмента снижения высоких показателей смертности жителей России. Только неукоснительное следование установкам имеющихся рекомендаций обеспечит пациенту оптимальную защиту от повторного ИМ и ишемического инсульта.

Приведенный ниже клинический пример иллюстрирует абсолютную необходимость большего объема разъяснительной информации о строгом соблюдении всех врачебных рекомендаций для пациента, впервые поступившего в стационар с клиникой ИМ и развитием в постинфарктном периоде наблюдения такого осложнения, как ФП.

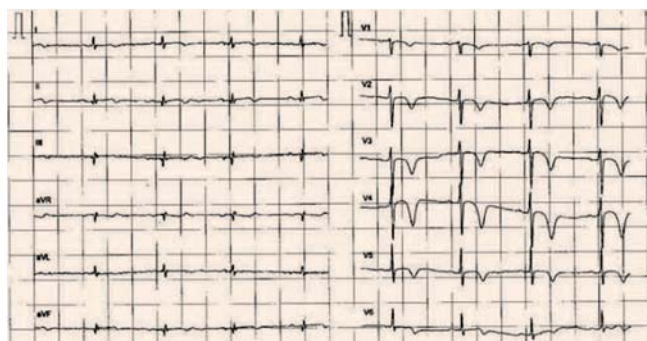
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П. В. Б., 67 лет, житель г. Кемерово, нормостенического телосложения (индекс массы тела – 24 кг/м²), по роду деятельности – охранник в учебном заведении, обратился впервые за медицинской помощью в связи с жалобами на типичную ангинозную боль в грудной клетке длительностью до 15 мин 07.12.2017 г. По скорой медицинской помощи (СМП) был доставлен в 09:50 в Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер (КОККД).

Из анамнеза заболевания известно, что с 2014 г. он страдает артериальной гипертензией (повышение артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст.). Максимальные цифры АД, зарегистрированные самостоятельно, – 150/100 мм рт. ст. АД пациент постоянно не контролировал и терапию не получал. За врачебной помощью не обращался. Наличие ранее перенесенного ИМ, ишемического инсульта, клинику стенокардии, сердечную недостаточность, нарушения ритма отрицал. Имеет длительный стаж активного курения, индекс курящего человека – 30 пачка/лет. Из хронических заболеваний отмечает наличие мочекаменной болезни с 2001 г., хронического пиелонефрита, панкреатита, некалькулезного холецистита. В поликлинике не наблюдался. По сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность не отягощена. Алкоголь пациент не употреблял.

За 3 дня до настоящего обращения пациент отметил появление впервые в жизни сжимающей боли за грудиной в покое, без видимой причины, продолжительностью до 2 ч, которая купировалась спонтанно. За медицинской помощью не обратился, полагая, что это проявления обострения остеохондроза. В последующие дни загрудинные боли возникали при обычной физической нагрузке: умеренной ходьбе, при разгрузке товаров на работе. Продолжительность болей составляла до 5–7 мин, купировались спонтанно.

- **Рисунок 1.** ЭКГ пациента с ОКС при первичном обращении
 ● **Figure 1.** ECG of a patient with ACS during primary visit

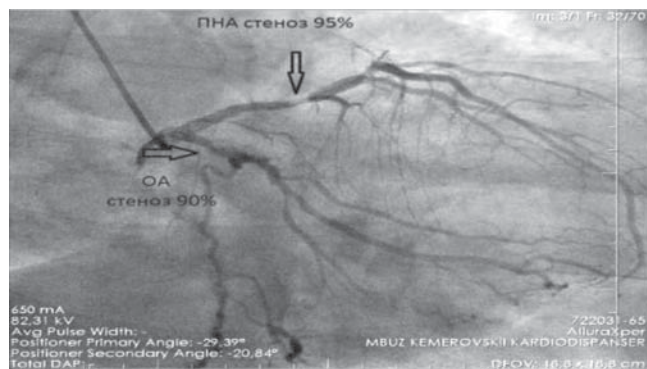


В день госпитализации вызвал бригаду СМП. По записи ЭКГ выявлены синусовый ритм с частотой 77 уд./мин, глубокие отрицательные зубцы Т по передней стенке левого желудочка, заподозрено течение ИМ без подъема сегмента ST (рис. 1). На этапе СМП оказана первая медицинская помощь (аспирин 500 мг, гепарин внутривенно болюсно 5000 ЕД, морфин внутривенно для обезболивания и инфузия нитроглицерина для коррекции артериальной гипертензии). С учетом территориальной доступности регионального сосудистого центра принято решение о транспортировке пациента для госпитализации и проведения экстренной коронароангиографии (КАГ).

При осмотре в приемном отделении КОКВД состояние пациента было расценено как средней степени тяжести, обусловлено ОКС, сознание ясное. АД на правом плече сидя – 110/60 мм рт. ст., частота сокращений сердца – 80/мин, частота дыхания – 17/мин, сатурация кислорода – 95%. По ЭКГ сохранялась прежняя картина. По результатам биохимического анализа крови выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 948 ЕД/л, МВ фракция КФК – до 149 ЕД/л, значения тропонина Т – 0,73 нг/мл.

По данным эхокардиографии при поступлении в стационар выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 37%, гипокинезия по передней стенке левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии – 34 мм рт. ст., конечный диастолический размер (КДР) – 6,8 см, конечный систолический размер (КСР) –

- **Рисунок 2.** Коронарограмма левой коронарной артерии при поступлении пациента
 ● **Figure 2.** Left coronary artery coronogram on patient admission



5,4 см, конечный диастолический объем (КДО) – 239 мл, конечный систолический объем (КСО) – 141 мл, размер левого предсердия – 5,2 см.

Лабораторные обследования: гемоглобин – 130 г/л, эритроциты – $5,7 \times 10^{12}$, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$, тромбоциты – 300×10^9 , глюкоза крови – 5,0 ммоль/л, креатинин – 99 мкмоль/л, Алт – 32 Е/л, калий – 4,5 ммоль/л, билирубин общий – 15,0 ммоль/л, общий холестерин – 6,7 ммоль/л. АЧТВ – 47 с, МНО – 1,2.

Больной госпитализирован с основным диагнозом: ИБС. ИМ без подъема ST от 04.12.2017 г., передний распространенный, высокий боковой, неосложненный. Killip I. Ранняя постинфарктная стенокардия.

Фоновый диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (очень высокий).

Сопутствующая патология: Мочекаменная болезнь. Камень правой почки. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хронический панкреатит, ремиссия. Дискинезия желчевыводящих путей. Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия.

Пациент с ОКСбпST оценен по шкале GRACE как пациент высокого риска (>140 баллов) и незамедлительно из приемного отделения направлен в рентгеноперационную для проведения экстренной КАГ и определения дальнейшей тактики в отношении реваскуляризации миокарда. Заключение КАГ: множественное поражение коронарных артерий, включая окклюзию правой коронарной артерии (ПКА) и субтотальные стенозы передней нисходящей и огибающей артерий (ПНА, ОА).

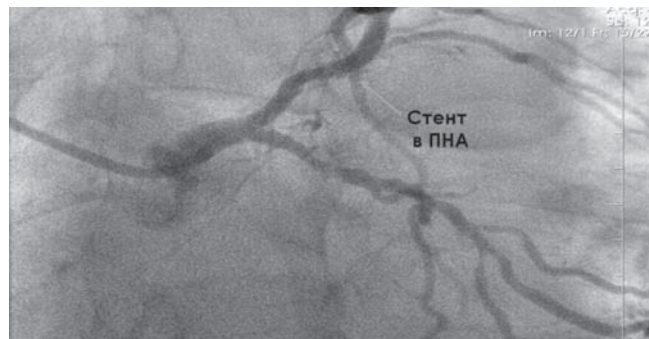
Пациент был осмотрен представителями Heart Team (кардиохирургом, рентгенэндоваскулярным хирургом, кардиологом, анестезиологом). Рекомендовано выполнить аортокоронарное шунтирование (АКШ) в срочном порядке в течение ближайших 5–7 дней госпитализации для обеспечения оптимальной полной реваскуляризации миокарда (рис. 2, 3). Второй компонент двойной антиагрегантной терапии был назначен с учетом высокого риска рецидива ОКС. В качестве такового был определен тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг сразу после принятия решения о ведении пациента и затем в поддерживающей – 90 мг 2 р/сут. Планировали отменить тикагрелор за 3 дня до операции АКШ. АКШ планировалось выполнить в условиях

- **Рисунок 3.** Коронарограмма правой коронарной артерии при поступлении пациента
 ● **Figure 3.** Right coronary artery coronogram on patient admission



● **Рисунок 4.** Результат экстренного стентирования передней нисходящей артерии

● **Figure 4.** Result of emergency stenting of the anterior descending artery



искусственного кровообращения, без отмены ацетилсалициловой кислоты.

После проведения КАГ пациент находился в блоке интенсивной терапии в течение 24 ч, затем переведен в общую палату. Пациент получал следующую медикаментозную терапию: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 р/сут, тикагрелор 90 мг 2 р/сут, карведилол 25 мг 2 р/сут, аторвастатин 80 мг 1 р/сут, эналаприл 5 мг 2 р/сут, эпленон 25 мг 1 р/сут, эноксапарин 80 мг подкожно 2 р/сут до проведения реваскуляризации.

Ангинозные боли в отделении не рецидивировали, явления сердечной недостаточности и нарушения ритма не регистрировались. На 4-й день пребывания пациента в отделении неотложной кардиологии больной вновь отметил загрудинные боли в покое длительностью до 15 мин. При записи ЭКГ по сравнению с исходной записью зарегистрирован синусовый ритм с частотой 100 уд./мин. Элевация сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V2-3 с реципрокной депрессией ST в отведениях V5-6, D, S2, глубже зубцы T в V 4-6.

Пациент экстренно направлен в рентгенооперационную. С учетом клинической картины рецидива переднего ИМ, отрицательной динамики по ЭКГ проведено ЧКВ (ангиопластика со стентированием покрытым стентом ПНА, которая была расценена как инфарктзависимая) (рис. 4).

После проведения коронарного вмешательства пациент получал прежнюю терапию, ангинозные боли не рецидивировали, регистрировалась стабильная гемодинамика. В связи со стабилизацией клинического состояния больной был выписан на амбулаторный этап наблюдения 13.12.2015 г. из отделения неотложной кардиологии с рекомендациями проведения в ближайший месяц планового стентирования ОА и рассмотрения возможности вмешательства на хронической окклюзии ПКА. Пациенту также рекомендовано продолжить прием ранее назначенных препаратов и обратиться к районному кардиологу для последующего диспансерного наблюдения и маршрутизации.

Несмотря на наличие постинфарктной дисфункции миокарда и рецидивирующей ишемии, течение ИМ после экстренного коронарного вмешательства было у пациента относительно благоприятным, ему была назначена двойная дезагрегантная терапия в составе ацетилсалици-

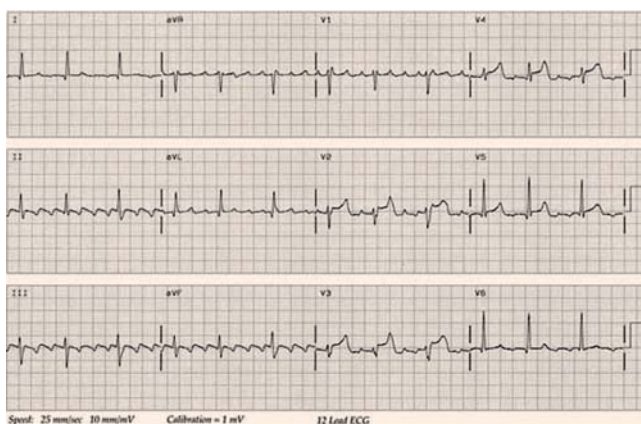
ловой кислоты 75 мг и тикагрелора 90 мг 2 р/сут, что является стандартом ведения пациентов с ОКС и высоким риском повторных ишемических событий. Однако сразу после выписки из стационара пациент, не обращаясь за консультацией к амбулаторному кардиологу, отменил назначенную терапию тикагрелором (как выяснилось потом, по финансовым причинам).

Закономерно на фоне полной отмены антитромботической терапии 15.12.2017 г. у пациента вновь появились интенсивные боли в грудной клетке в покое длительностью более 30 мин. Не получив эффекта от принятого нитроглицерина, больной немедленно вызвал бригаду СМП. На ЭКГ зарегистрированы субэпикардальное повреждение передней стенки левого желудочка и ритм ФП (рис. 5). Больной был экстренно госпитализирован в КОККД, получив при поступлении нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг с учетом наличия ФП как осложнения рецидива ОКС. Клинические признаки, изменения по ЭКГ и лабораторные данные (МВ фракция КФК – 873 Ед/л) не оставляли сомнений в наличии у больного рецидива ИМ вследствие острого тромбоза стента ПНА на фоне отказа от двойной дезагрегантной терапии.

При осмотре в приемном отделении состояние больного тяжелое, обусловленное ОКС с подъемом сегмента ST вследствие вероятного тромбоза стента ПНА. Сознание пациента ясное, АД – 115/85 мм рт. ст., частота сокращений сердца – 120 уд./мин, тоны неритмичные, сатурация – 90%. Больной экстренно направлен в рентгенооперационную для проведения КАГ, выявлен острый тромбоз стента ПНА. Выполнена повторная ангиопластика со стентированием ПНА «in stent» стентом с лекарственным покрытием (рис. 6, 7). Также было выполнено стентирование ОА и хронически окклюзированной ПКА двумя стентами с лекарственным покрытием. Таким образом, пациенту была проведена полная эндоваскулярная реваскуляризация стентами с лекарственным покрытием, что потребовало ужесточения режима антитромботической терапии и дополнительного разъяснения пациенту и его родственникам опасности самостоятельного отказа от назначенной терапии.

● **Рисунок 5.** ЭКГ от 15.12.2015 г. при повторном обращении пациента с клиникой ОКС

● **Figure 5.** ECG dated 15.12.2015 when a patient re-treated with the ACS clinic



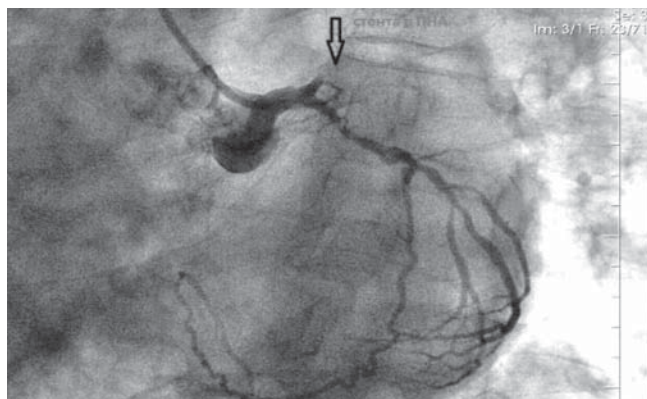
По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка на фоне ритма ФП – 30%, зона акинезии по передней стенке левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст. КДР = 6,5 см, КСР = 5,4 см, КДО = 200 мл, КСО = 141 мл. Размер левого предсердия – 5,3 см.

Лабораторные данные с прошлой госпитализации значимо не изменились.

После проведения ЧКВ ПНА по поводу тромбоза в последующем стента ангинозные боли в отделении не рецидивировали. Попытки восстановить синусовый ритм медикаментозно (амиодароном) не привели к успеху, у пациента сохранялся ритм ФП, который на фоне приема карведилола при выписке составлял 67–76 в минуту, электроимпульсная терапия не обсуждалась в связи со значительными размерами левого предсердия и ожидаемой высокой вероятностью рецидива ФП при восстановлении синусового ритма. С учетом данных эхокардиографии было принято решение вести пациента как больного с перманентной ФП и рассматривать его с позиции необходимости назначения тройной антитромботической терапии для профилактики как тромбоза стентов, так и эмболических осложнений на фоне ФП. Балл по шкале

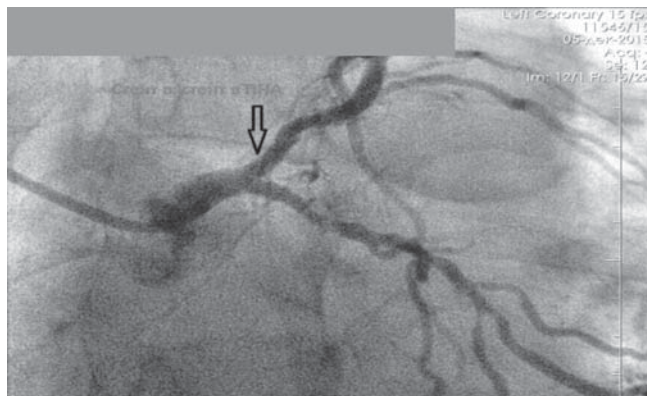
● **Рисунок 6.** Коронарограмма левой коронарной артерии с верифицированным тромбозом стента

● **Figure 6.** Left coronary artery coronogram with verified stent thrombosis



● **Рисунок 7.** Стентирование «in stent» тромбоза стента передней нисходящей артерии

● **Figure 7.** «In stent» stenting of the anterior descending artery



CHA₂DS₂-VASc у пациента составил 4, что означало высокий риск ишемических осложнений ФП и требовало неопределенно долгой антикоагулянтной терапии (следует отметить, что, согласно актуальным рекомендациям, у пациентов с пароксизмальной формой ФП и высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc в случае восстановления синусового ритма не устраняется потребность в длительной антикоагулянтной терапии).

Сомнений в назначении дезагрегантов у пациента также не было с учетом ранее перенесенного тромбоза стентов. Риск кровотечений, оцененный по шкале HAS-BLED, был 2 (невысокий). Перед назначением тройной терапии пациенту в стационаре была выполнена фиброгастродуоденоскопия. Острой патологии выявлено не было.

Пациенту для приема были назначены следующие препараты для антитромботической терапии: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 р/сут, клопидогрел (Плавикс) 75 мг 1 р/сут, дабигатран (Прадакса) 110 мг 2 р/сут. Тройная терапия назначена на 6 мес. с учетом высокого риска ишемических событий и низкого риска кровотечений. Далее пациенту было рекомендовано до 12 мес. перейти на терапию клопидогрелом (Плавикс) 75 мг 1 р/сут и дабигатраном (Прадакса) 110 мг 2 р/сут, а затем на прием одного перорального антикоагулянта неопределенно долго. Перед выпиской пациенту и его родственникам были разъяснены значимость строгого соблюдения назначенных рекомендаций, необходимость приобретения и приема всех препаратов без пропусков. Информация о пациенте была передана в поликлинику по месту жительства, и больной был до выписки записан на прием к кардиологу по месту жительства.

Для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений на весь период применения тройной и двойной терапии пациенту были назначены ингибиторы протонной помпы – пантопразол 20 мг 2 р/сут.

Следует отметить, что случившееся событие впоследствии изменило отношение пациента к своему здоровью и принимаемой терапии. Пациент с готовностью согласился на последующий реабилитационный этап лечения и неукоснительно выполняет назначения, включая прием назначенной антитромботической терапии.

В данном клиническом случае риск тромбоза стентов и риск эмболических осложнений ФП у пациента были очень высоки, при этом назначенный ему клопидогрел, хорошо изученный ранее у пациентов с ИБС и ФП, показал свою высокую эффективность и безопасность в составе тройной антитромботической терапии у больного пожилого возраста, являясь в данном случае препаратом выбора.

Представленный клинический случай является демонстрацией не только важности соблюдения режимов медикаментозной терапии у пациентов после перенесенных сосудистых событий, учета существующей доказательной базы при выборе наиболее эффективной и безопасной терапии антиагрегантами, но и необходимости соблюдения современных рекомендаций по своевременной и полной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС без подъема ST высокого риска.



Поступила/Received 14.08.2018

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСКИ ПАЦИЕНТОВ^{1,2}



Плавикс® – антиагрегант, который может применяться при различных подходах к лечению ОКС^{3,4}

Плавикс® – защита пациентов после инфаркта миокарда от повторных сердечно-сосудистых катастроф^{3,5}

Коплавикс® – двойная антиагрегантная терапия пациентов с ОКС в одной таблетке⁶

Плавикс®/ Коплавикс®

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST после выполнения ЧКВ [Mehta SR et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533] и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получавших стандартную терапию и тромболизис (Sabatine M et al. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89). 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П N015542/01; дата обновления: 15.08.2017. 3. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса. 4. 2017 ESC Guidelines for the management of AMI-STEMI. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>, дата доступа 20.09.2017. 5. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163; дата обновления: 07.06.2017.



ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с АСК); с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с АСК). Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать прямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из желудочно-кишечного тракта; дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. Фибрилляция предсердий: клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг в сутки). У пациентов старше 75 лет

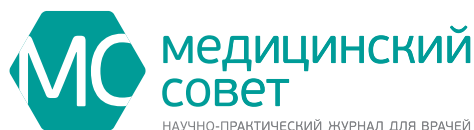
лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N015542/01. Дата обновления: 15.08.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.** **КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ.** Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC03. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать прямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; гиперчувствительность к НПВП, мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 2 таблетки в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата обновления: 07.06.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

- Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». *Профилактическая медицина*. 2012;2:3-10. [Boitsov S.A. Prevention of non-communicable diseases in the country: from what to do to how to do. *Preventive Medicine*. 2012;2:3-10.] (In Russ.)
- Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Роль фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология*. 2014;54(9):79-85. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. The place of pharmacoinvasive management in patients with ST-elevation acute Coronary syndrome in Russia. *Kardiologiya*. 2014;54(9):79-85.] (In Russ.)
- Барбараш О.Л. Европейская программа «Stent for life»: предпосылки, история создания, основные цели и задачи. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;1:10-18. [Barbarash O.L. European program «Stent for life initiative»: background, history, aims and goals. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;1:10-18.] (In Russ.)
- Эрлих А.Д. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности лечению и возможности ее повышения. *Атеротромбоз*. 2014;2:25-33. [Erlikh A.D. Dual antiplatelet therapy: needs for compliance to therapy and possibilities its increase. *Atherothrombosis*. 2014;2:25-33.] (In Russ.)
- Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосовет*. 2015;6(2):12-19. [Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015;6(2):12-19.] (In Russ.)
- 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015*. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014*. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
- The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:966-972.
- Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T.^{3rd} et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
- Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *European Heart Journal*. 2014;35:2083-2093.
- Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Первый опыт использования тикагрелора в России. *Consilium medicum*. 2012;14(10):32-35. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. First experience of use of a tikagrelor in Russia. *Consilium medicum*. 2012;14(10):32-35.] (In Russ.)
- Bonaca M.P., Bhatt D., Cohen M. et al. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
- Price M.J. The optimal duration of dual anti-platelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1311-1313.
- Cutlip D.E., Kereiakes D.J., Mauri L. et al. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015;8:404-410.
- Эрлих А.Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2018;3(155):23-30. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30. [Erlikh A.D. on behalf of the RECORD-3 registry work-team. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the National registry RECORD-3. *Russ J Cardiol*. 2018;3(155):23-30.] (In Russ.)
- Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(5):494-499. [Tolpygina S.N., Polyanskaya Yu.N., Martsevich S.Yu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOSIS IBS register (part 2). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(5):494-499.] (In Russ.)
- McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T.L., Kinnaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W. Late thrombosis in Drug-Eluting Coronary Stents discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
- Schulz S., Schuster T., Mehili J., Byrne R.A., Ellert J., Massberg S., Goedel J., Bruskin O., Ulm K., Schomig A., Kastrati A. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *European Heart Journal*. 2009;30:2714-2721. doi:10.1093/eurheartj/ehp275.
- Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376162 patients. *The American Journal of Medicine*. 2012;9(125):882-887.
- Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. American College of chest physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8-th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):776S-814.
- Garcia Rodriguez L.A., Patrignani P., Gonzalez-Perez A. Risk of myocardial infarction persisting after discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Thromb Haemost*. 2009;7:892-894.
- Горбунов В.М. Проблемы приверженности больных, перенесших инфаркт миокарда, профилактическому приему ацетилсалициловой кислоты. Результаты исследования АСТ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(5):1-7. [Gorbunov V.M. Compliance to preventive aspirin therapy in patients after acute myocardial infarction. ACT Study results. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(5):1-7.] (In Russ.)
- Molife C., Frech-Tamas F., DeKoven M., Effron M.B., Karkare S., Zhu Y., Larmore C., Lu J., McCollam P., Marrett E., Vetrovec G.W. Comparison of healthcare resource utilization and costs in patients hospitalized for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and receiving prasugrel or ticagrelor. *J Med Econ*. 2015;18:898-908.
- Schmitt J. et al Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30:1038-1045.
- Krlev S., Schneider K., Lang S., Suselbeck T., Borggrete M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24964. doi:10.1371/journal.pone.0024964.
- Rahman F., Kwan G.F., Benjamin E.J. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11:639-654. doi:10.1038/nrcardio.2014.118.
- Bang C.N., Gislason G.H., Greve A.M., Bang C.A. et al. New-Onset Atrial Fibrillation is Associated With Cardiovascular Events Leading to Death in a First Time Myocardial Infarction Population of 89 703 Patients With Long-Term Follow-Up: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000382 doi: 10.1161/JAHA.113.000382.
- Rene A.G., G  n  reux P., Ezekowitz M. et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am. J. Cardiol*. 2014;113:236-242.
- Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., Erikssen J., Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-974.
- Lamberts M. et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *Circulation*. 2012;126:1185-1193.
- Potpara T.S., Lane D.A., Lip G.Y.H. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*. 2015;17(4):507-508.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P., Adriaenssens T., Vrolix M., Heestermaans A.A., Vis M.M., Tijssen J.G., van 't Hof A.W., ten Berg J.M.; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.

36. Lip G. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *European Heart Journal*. 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
37. Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., Ellis S.G., Kimura T., Lip G.Y., Steg P.G., Ten Berg J.M., Manassie J., Kreuzer J., Blatchford J., Massaro J.M., Brueckmann M., Ferreiros Ripoll E., Oldgren J., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etxilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin Cardiol*. 2016 Oct;39(10):555-564. doi: 10.1002/clc.22572. Epub 2016 Aug 26.
38. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. et al. 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). *European Heart Journal*. 2018;39:213–254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
39. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., Erikssen J., Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-974.
40. Gibson C.M., Pinto D.S., Chi G., Arbeter D., Yee M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P., Burton P., van Eickels M., Korjian S., Daaboul Y., Jain P., Lip G.Y., Cohen M., Peterson E.D., Fox K.A. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation*. 2017 Jan 24;135(4):323-333. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e789.
41. Кашталов В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017). *Медицинский совет*. 2017;12:82-88. 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88. [Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). *Medical Council*. 2017;12:82-88.] (In Russ.)



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

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,
khitrov@remedium.ru

Возможность использования дабигатрана

У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ЧКВ

А.Д. ЭРЛИХ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»: 111020, г. Москва, Госпитальная площадь, 2

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич – д.м.н., заведующий отделением кардиореанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexey.erlikh@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Настоящая статья посвящена проблеме сочетания различных антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). Традиционно таким пациентам требуется оральная антикоагулянт (ОАК) для предотвращения инсульта и двойная антитромботическая терапия (ДАТ) для предупреждения коронарных осложнений. Важной клинической проблемой является необходимость сочетания различных антитромботических препаратов, так как это значительно повышает риск кровотечений. Показано, что продленная «тройная терапия» в виде сочетания ОАК и ДАТ не приносит дополнительную пользу пациентам, но, наоборот, потенциально опасна. В настоящее время для нескольких новых оральных антикоагулянтов (НОАК) доказана возможность их применения у пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ в виде «двойной терапии»: сочетание НОАК с ингибитором p2Y₁₂. В материале акцентируется внимание на исследовании RE-DUAL PCI, в котором использование препарата дабигатран в обеих разрешенных при ФП дозах (150 мг 2 раза в день и 110 мг 2 раза в день) в сочетании с ингибитором p2Y₁₂ было связано с меньшим числом кровотечений по сравнению с «тройной терапией» в виде ОАК+ДАТ. В материале представлен клинический пример возможности лечения пациента с ФП и ОКС в рамках современных клинических руководств, а также представлен обзор существующих в настоящее время рекомендаций по использованию ОАК и ДАТ у пациентов с ФП, которым выполняется ЧКВ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, ЧКВ, антикоагулянт, дабигатран

Для цитирования: Эрлих А.Д. Возможность использования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом и ЧКВ. *Медицинский совет.* 2019; 5: 30-35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-30-35>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Possibility of using dabigatran

IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ACUTE CORONARY SYNDROME AND PCI

A.D. ERLIKH

State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Health»: 2, Gospitalnaya Ploschad, Moscow, 111020, Russia

Author credentials:

Erlich Alexey Dmitrievich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Cardio-reanimation Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Health»; tel.: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexey.erlikh@gmail.com

ABSTRACT

This article is devoted to the problem of combined antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation (AF) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) due to acute coronary syndrome (ACS). Traditionally, these patients require an oral anticoagulant (OAC) to prevent stroke and dual anti-platelet therapy (DAT) to prevent coronary complications. The necessity of combining various antithrombotic drugs, since this greatly increases the risk of bleeding is becoming an increasing relevant clinical problem. The prolonged triple therapy in the form of a combination of OAC and DAT does not bring additional benefit to the patients, but, on the contrary, may be potentially dangerous. Currently, the possibility of using several new oral anticoagulants (NOAC) in patients with AF and ACS/PCI in the form of dual therapy has been proven: combination of OAC and p2Y₁₂ inhibitor. The article focuses on the RE-DUAL PCI study, in which the use of dabigatran at both doses permitted in AF (150 mg twice daily and 110 mg twice daily) in combination with the p2Y₁₂ inhibitor was associated with fewer bleeding complications than during the triple therapy in the form of OAC + DAT. The article presents a clinical case of the possibility of management of a patient with AF and ACS under the modern clinical guidelines, as well as an overview of current guidelines for the use of OAC and DAT in patients with AF undergoing PCI.

Keywords: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, PCI, anticoagulant, dabigatran

For citing: Erlikh A.D. Possibility of using dabigatran in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and PCI. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 5: 30-35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-30-35>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Фибрилляция предсердий (ФП) довольно часто сопровождается острым коронарным синдромом (ОКС) или острым инфарктом миокарда (ОИМ): по различным данным, частота ФП при ОКС составляет от 6% до 20% [1, 2]. При этом ФП может как предшествовать развитию ОКС, так и стать его осложнением. В большинстве случаев, когда ФП сопровождается ОКС/ОИМ, лечение этих состояний порождает некий «конфликт интересов». С одной стороны, после коронарного стентирования пациенту требуется двойная антитромбоцитарная терапия в виде сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) с одним из ингибиторов р2Y12-рецепторов (тикагрелор, prasugrel или клопидогрел). С другой стороны, для пациента с ФП и повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений (значение шкалы CHADS2VASc ≥ 1 балла, а развитие ОИМ уже является одним баллом по этой шкале) необходимо использование орального антикоагулянта (ОАК) – либо антагониста витамина К (АВК, преимущественно варфарин), либо одного из прямых или новых оральных антикоагулянтов (НОАК).

При этом возникает несомненная проблема в виде необходимости сочетания различных антитромботических препаратов для решения обеих проблем: 1) предотвращение ишемических коронарных осложнений после ОКС/ЧКВ (реинфаркт, тромбоз стента и проч.); 2) предотвращение инсульта и других тромбоэмболических осложнений при ФП.

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тема сочетания различных антитромботических препаратов у пациентов с ОКС довольно давняя. Более 10 лет назад были опубликованы результаты исследования ACTIVE-W, в котором была продемонстрирована неэффективность двойной антитромбоцитарной терапии [ДАТ] (АСК + клопидогрел) в сравнении с варфарином по предотвращению инсульта у пациентов с ФП [3]. Совершенно очевидно, что у пациентов с ФП и ОКС лечение должно быть направлено на одновременное решение задач эффективности: по защите коронарных артерий и защите от инсульта. При этом любая комбинация нескольких антитромботических препаратов приводит к повышению риска кровотечений. Так, например, в Датском регистре у более 40 тыс. пациентов с ОИМ было показано, что частота крупных кровотечений за более чем 12 месяцев на «тройной терапии» (ДАТ + ОАК) была в 2,5–3 раза больше, чем на фоне приема ДАТ или сочетания АСК + ОАК [4, 5]. Однако можно предположить, что для достижения эффекта лечения именно «тройная терапия» может быть уместной. Это предположение было проверено в исследовании WOEST [6], в котором 573 пациента с ФП, получавшие коронарное стентирование (плановое или из-за ОКС), были рандомизированы к открытому приему «тройной терапии» (ДАТ + варфарин) или «двойной терапии» (клопидогрел + варфарин) на 12 месяцев. Результат исследования подтвердил ожидаемое значительно большее число геморрагических осложнений на фоне «тройной терапии» 44,4% vs. 19,4% (относительный риск [ОР] 0,36; 95% дове-

рительный интервал [ДИ] 0,26–0,50; $p < 0,0001$). Неожиданностью можно назвать то, что «тройная терапия» была ассоциирована с большей частотой ишемических осложнений (смерть, инфаркт миокарда, срочная повторная реаскуляризация, тромбоз стента): 17,7% vs. 11,3% (ОР 0,60; 95%ДИ 0,38–0,94; $p = 0,025$), а также отдельно с увеличением частоты смертельных исходов (6,4% vs. 2,6%; $p = 0,027$). Из-за явного негативного результата, продемонстрированного «тройной терапией», набор пациентов в исследование WOEST был досрочно приостановлен. Более того, кажется, что именно исследование WOEST закрыло дорогу для столь продленной – 12 месяцев – «тройной терапии» у пациентов с ФП и ЧКВ.

Другое очень показательное исследование, в котором изучалась «тройная терапия», – ISAR-TRIPLE [7]. В нем 614 пациентов с коронарным стентированием «покрытым» стентом и показаниями к оральному антикоагулянту были рандомизированы к разным схемам антитромботического лечения: либо продленная «тройная терапия» на 6 месяцев, а затем до 9 месяцев АСК + ОАК, либо короткая «тройная терапия» на 6 недель, а затем АСК + ОАК. В качестве первичной «конечной точки» оценивалась сумма таких событий, как смерть, новый инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента и большое кровотечение по критериям TIMI, и частота наступления этих событий в группе короткой и в группе продленной «тройной терапии» достоверно не различалась: 9,8% vs. 8,8% (ОР 1,14; 95%ДИ 0,68–1,91; $p = 0,63$). Не было также значимых различий между группами сравнения при отдельном анализе ишемических и геморрагических неблагоприятных событий. Таким образом, исследование ISAR-TRIPLE также показало отсутствие явной выгоды от продления «тройной терапии» до 6 месяцев от выполнения ЧКВ.

Несомненно, с появлением НОАК, каждый из которых в крупном рандомизированном исследовании продемонстрировал преимущество над варфарином (причем наиболее явно эти преимущества проявлялись в отношении безопасности), стал все более острым вопрос о возможности использовать НОАК у пациентов после ЧКВ. В первую очередь вопрос состоял в том, возможно ли сочетать НОАК с антитромбоцитарными препаратами. Косвенный ответ на этот вопрос можно было получить, например, из ретроспективного анализа исследования RE-LY по оценке эффективности и безопасности дабигатрана по сравнению с варфарином у пациентов, дополнительно принимавших АСК или клопидогрел (таких было 38,4% от всех включенных в исследование). В этой подгруппе пациентов дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки был сравним с варфарином по эффективности и безопасности, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки был сравним с варфарином по эффективности, но превосходил его по безопасности [8].

В исследовании ARISTOTLE было 24% принимавших АСК. В этой подгруппе, как и у пациентов без антитромбоцитарного лечения, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день был эффективнее варфарина по предотвращению инсульта и тромбоэмболий и безопаснее в отношении развития геморрагических осложнений [9].

Первым исследованием, в котором НОАК были про-сективно оценены у пациентов с неклапанной ФП после ЧКВ, было PIONEER AF-PCI [10], в котором 2124 пациента были рандомизированы в три группы: 1) ривароксабан 15 мг + ингибитор р2Y12 на 12 месяцев; 2) ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки + ДАТ на 1, 6 или 12 месяцев или 3) стандартная терапия варфарином + ДАТ на 1, 6 или 12 месяцев. В качестве первичной «конечной точки» оценивалась частота развития клинически значимых кровотечений. Результатом исследования стало явное превосходство обеих подгрупп с ривароксабаном над подгруппой с варфарином по безопасности: частота событий первичной «конечной точки» была 16,8% в 1-й группе, 18,0% – во 2-й группе и 26,7% в 3-й группе (ОР 1-й группы по сравнению с 3-й – 0,59; 95%ДИ 0,47–0,76; $p < 0,001$; ОР 2-й группы по сравнению с 3-й – 0,63; 95%ДИ 0,50–0,80; $p < 0,001$). При этом частота ишемических осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт) между группами значимо не различалась: 6,5% в 1-й группе, 5,6% во 2-й группе и 6,0% в 3-й группе.

Вторым ключевым исследованием НОАК при сочетании неклапанной ФП и ЧКВ стало исследование RE-DUAL PCI [11]. В него было включено 2725 пациентов с ФП, получивших ЧКВ и коронарное стентирование. В первые 5 дней после ЧКВ пациенты были рандомизированы в три группы: 1) дабигатран 150 мг 2 раза в сутки + ингибитор р2Y12 на 12 месяцев; 2) дабигатран 110 мг 2 раза в сутки + ингибитор р2Y12 на 12 месяцев или 3) стандартная терапия варфарином + ДАТ на 1 или 3 месяца (после которых АСК отменялась). Первичной «конечной точкой» в этом исследовании была сумма больших или клинически значимых небольших кровотечений за время наблюдения (медиана – 14 месяцев). Результат исследования показал значимое превосходство каждой из групп с дабигатраном над группой «тройной терапии»: частота первичной «конечной точки» в группе «двойной терапии» со 110 мг дабигатрана была 15,4%, а в группе 150 мг дабигатрана – 20,2%, а в группе «тройной терапии» – 26,9% (для группы «110 мг дабигатрана» ОР 0,52; 95%ДИ 0,42–0,63; $p < 0,001$; для группы «150 мг дабигатрана» ОР 0,72; 95%ДИ 0,58–0,88; $p = 0,002$). Важно отметить, что частота ишемических неблагоприятных событий в исследовании RE-DUAL PCI в объединенной группе «двойной терапии» с дабигатраном была сравнима с группой «тройной терапии»: 13,7% vs. 13,4% (ОР 1,04; 95%ДИ 0,84–1,29; $p = 0,005$ для отсутствия различий). Таким образом, дабигатран как в дозе 110 мг, так и в дозе 150 мг в рамках «двойной терапии» с ингибитором р2Y12 показал себя препаратом с благоприятным профилем безопасности у пациентов с неклапанной ФП, которым было выполнено ЧКВ.

Обращает на себя внимание, что в исследовании PIONEER AF-PCI лишь в одной ветке пациенты получали НОАК в дозе, изученной для предотвращения инсульта при ФП (причем у пациентов со сниженным клиренсом креатинина доза ривароксабана, согласно протоколу, снижалась с 15 до 10 мг, которая при ФП не применяется). В отличие от этого, исследование RE-DUAL PCI показало

безопасность обеих доз дабигатрана, использование которых допустимо у пациентов с ФП (что особенно важно, дозы 150 мг 2 раза в сутки).

Метаанализ, объединивший результаты исследований WOEST, PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI, безоговорочно подтвердил, что «двойная терапия» в виде сочетания «ОАК + ингибитор р2Y12» в любом режиме безопаснее «тройной терапии» «варфарин + ДАТ» (ОР 0,49; 95%ДИ 0,34–0,72) [12].

Возможности применения на практике данных рандомизированных клинических исследований будут продемонстрированы следующим клиническим случаем.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., женщина 79 лет, была госпитализирована с жалобами на сильную и долгую сжимающую боль за грудиной. Боль началась примерно за 3 часа до госпитализации и сопровождалась сильной слабостью, одышкой, сердцебиением. В прошлом пациентка перенесла инфаркт миокарда (около 3 лет назад), имела повышение артериального давления под медикаментозным контролем на уровне 140/90 мм рт. ст., признаки умеренной хронической сердечной недостаточности (NYHA ≈ II), сахарный диабет 2-го типа (контроль пероральными препаратами, гликированный гемоглобин не определялся), а также пароксизмальную ФП с пароксизмами около 2–3 раз в год. Регулярно догоспитально пациентка принимала аторвастатин 20 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, метформин 1000 мг/сут и нерегулярно – препарат АСК 100 мг/сут (важно отметить, что в реальной клинической практике около 16% пациентов с ФП и показаниями к ОАК получают лишь АСК [13]).

При поступлении в отделение кардиореанимации у пациентки было АД 170/95 мм рт. ст., ЧСС 120 в мин., не было хрипов в легких и III тона, зарегистрирована ЭКГ (рис. 1А), после чего было принято решение, что у пациентки есть ОКС без подъемов сегмента ST, и было начато соответствующее лечение: была дана нагрузочная доза АСК 250 мг, была дана нагрузочная доза клопидогрела 600 мг, было начато лечение парентеральным антикоагулянтом эноксапарином из расчета 0,1 мг/кг веса подкожно каждые 12 часов (для пациентки А. с массой тела около 75 кг – 0,75 мл п/к). Для купирования пароксизма фибрилляции предсердий, который сопровождался ангинозной болью, была выполнена срочная электрическая кардиоверсия, и разрядом 200 Дж был восстановлен синусовый ритм (рис. 1Б). После этого боль в груди не возобновлялась.

В первые часы пребывания в стационаре были получены результаты анализов крови: гемоглобин 130 г/л, лейкоциты 6,0 тыс/мкл, тромбоциты 164 тыс/мкл, креатинин сыворотки – 99 мкмоль/л, клиренс креатинина по Кокрофту – Гаулту 47 мл/мин, АЛТ/АСТ – 35/26 ЕД/л, глюкоза 15 ммоль/л, тропонин I – 0,30 нг/мл при поступлении в стационар и 2,71 нг/мл через 6 часов от поступления (норма до 0,5 нг/мл). Была выполнена ЭхоКГ, выявившая наличие умеренного локального гипокинеза межжелудочковой перегородки, задней и нижней стенки левого

желудочка, фракцию выброса левого желудочка 50% и отсутствие значимых клапанных пороков.

Таким образом, у пациентки А. с ФП в анамнезе был диагностирован ОИМ без подъемов сегмента ST, определен риск инсульта и тромбоэмболии по шкале CHADS₂VASC – 6 баллов, риск кровотечения по шкалам HAS-BLED – 3 балла и CRUSADE – 55 баллов, высокий ишемический риск (наличие депрессий сегмента ST на ЭКГ, динамическое повышение уровня тропонина, высокий риск по шкале GRACE – 158 баллов).

В связи с высоким ишемическим риском пациентке в первые сутки госпитализации была выполнена коронарография (рис. 2А) и проведена баллонная ангиопластика и стентирование (стент с лекарственным покрытием, выделяющий сиролimus) критического стеноза передней нисходящей ветви (рис. 2Б).

После ЧКВ у пациентки сохранялось хорошее самочувствие, стабильная гемодинамика, не повторялись ангинозные боли, не было нарастания сердечной недостаточности, признаков декомпенсации диабета не было. В стационаре было продолжено следующее лечение: двойная антитромбоцитарная терапия (АСК 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут), антикоагулянт (эноксапарин на 2 суток), а затем с учетом того, что у пациентки есть очень высокий риск кровотечений, была отменена АСК и продолжено лечение дабигатраном 110 мг 2 раза в сутки в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут. Кроме того, были назначены atorvastatin 40 мг/сут, метопролол 200 мг/сут, энalapril 20 мг/сут, метформин 2000 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут, омега-3 20 мг/сут. Пациентке было рекомендовано продолжать прием дабигатрана и клопидогрела в течение 12 месяцев, а затем, отменив клопидогрел, продолжить анти тромботическое лечение дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки.

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА

Опубликованное в 2017 г. клиническое руководство Европейского кардиологического общества по двойной антитромбоцитарной терапии [14] впервые описало различные возможности сочетания анти тромботических препаратов у пациентов с ФП и ЧКВ (рис. 3). Текст этого руководства среди прочих содержит следующие рекомендации:

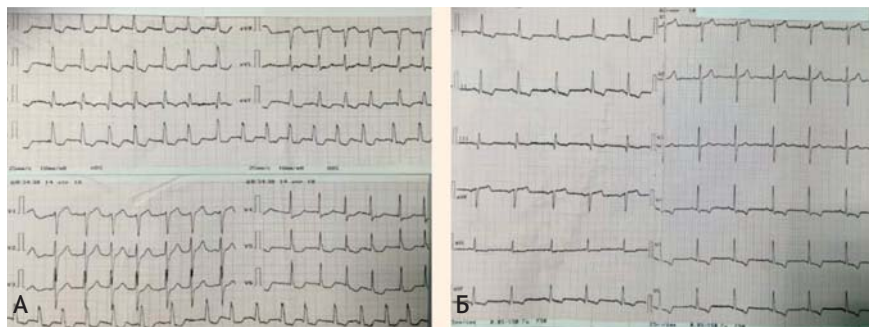
1) У пациентов, подвергающихся коронарному стентированию, перипроцедурно рекомендуется использовать аспирин и клопидогрел (класс IC);

- 2) Пациентам с коронарным стентированием должна быть рассмотрена тройная терапия аспирин, клопидогрелом и ОАК на 1 месяц независимо от типа стента (класс IIaB);
- 3) Тройная терапия аспирин, клопидогрелом и ОАК длительностью более 1 месяца и до 6 месяцев должна быть рассмотрена у пациентов с высоким ишемическим риском, связанным с ОКС или другими анатомическими/процедурными характеристиками, которые перевешивают риск кровотечений (класс IIaB);
- 4) Двойная терапия клопидогрелом 75 мг/сут и ОАК должна быть рассмотрена как альтернатива односторонней тройной анти тромботической терапии у пациентов, у которых риск кровотечений перевешивает ишемический риск (класс IIaA).

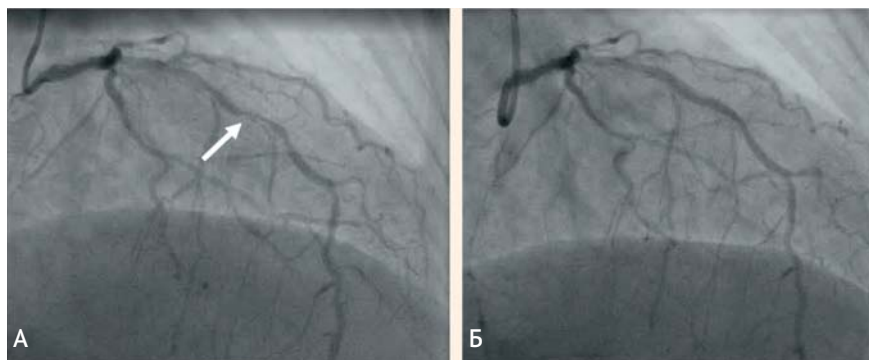
Схожие положения можно найти в тексте руководств Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию оральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К [15]. Основная идея этих рекомендаций состоит в том, что выбор в пользу двойной или тройной терапии у пациентов с ОКС/ЧКВ и ФП зависит от риска сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений у конкретного пациента:

■ у большинства пациентов раннее начало двойной терапии может рассматриваться в качестве основной такти-

● **Рисунок 1.** Пациентка А. ЭКГ в момент госпитализации (А) и после восстановления синусового ритма (Б)
 ● **Figure 1.** Patient A. ECG at the time of hospitalization (A) and after the restoration of sinus rhythm (B)

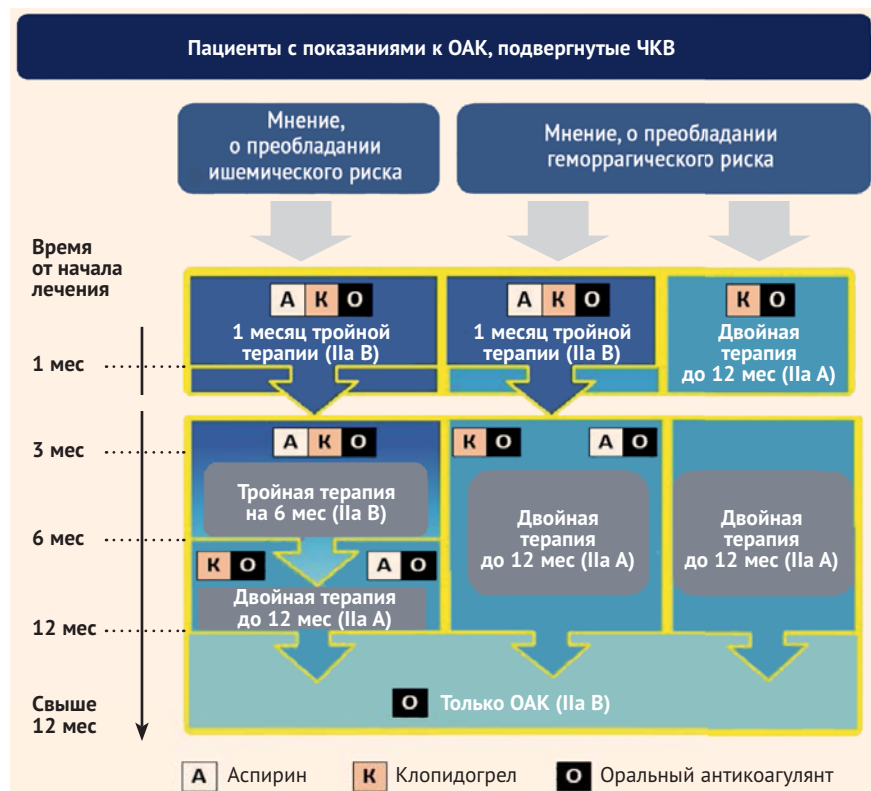


● **Рисунок 2.** Пациентка А. Коронароангиография. Исходная (А; стрелкой указано место стеноза передней нисходящей артерии) и после стентирования (Б)
 ● **Figure 2.** Patient A. Coronary angiography. Baseline (A; arrow shows the location of stenosis in the anterior descending artery) and after stenting (B)



● **Рисунок 3.** Антитромботическое лечение у пациентов с ФП и ЧКВ. Положения клинических руководств Европейского кардиологического общества по двойной антитромбоцитарной терапии – 2017

● **Figure 3.** Antithrombotic treatment in patients with AF and PCI. Clinical guidelines of the European Society of Cardiology for dual anti-platelet therapy 2017



ки лечения. При этом двойная терапия НОАК + ингибитор р2Y12 может быть начата через 1–7 дней после острой фазы без необходимости тройной терапии,

■ у пациентов с высоким риском ишемических событий стандартная длительность тройной терапии составляет 1–6 месяцев с последующим переходом на двойную терапию (НОАК + ингибитор р2Y12),

■ у пациентов с низким риском инсульта (CHADS₂VASc ≤1 балла) и повышенным риском кровотечений возможно рассмотреть назначение ДАТ без применения антикоагулянта.

В августе 2018 г. были опубликованы обновленные клинические руководства Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиотора-

кальных хирургов по реваскуляризации миокарда [16].

Текст этого нового документа в основном повторяет основные положения уже известных руководств, но содержит и новые рекомендации:

- 1) У пациентов с неклапанной ФП, которым требуются антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты, использование НОАК предпочтительно по сравнению с антагонистами витамина К (класс IIaA);
- 2) В случае использования НОАК с аспирином и/или клопидогрелом должно быть рассмотрено использование эффективной и наименьшей из одобренных для предотвращения инсульта изученной при ФП дозы НОАК (класс IIaC);
- 3) При использовании ривароксана в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом доза ривароксана 15 мг 1 раз в сутки может быть использована вместо дозы 20 мг 1 раз в сутки (класс IIbB);
- 4) При использовании дабигатрана в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом доза дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки может быть предпочтительнее дозы 110 мг 2 раза в сутки (класс IIbB).

Таким образом, возвращаясь к рассмотренному клиническому случаю, можно утверждать, что антитромботическое лечение пациентки с ФП и ОКС + ЧКВ с использованием дабигатрана оправдано как результатами имеющегося рандомизированного клинического исследования, так и современными клиническими руководствами. При этом наличие высокого ишемического риска, который, по мнению лечащих врачей, перевешивал риск ишемических осложнений, полностью оправдывает максимально ранний отказ от ДАТ и использование двойной антитромботической терапии сочетанием сниженной (но изученной для предотвращения инсульта) дозы дабигатрана в сочетании с клопидогрелом.



Поступила/Received 03.09.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saszynski J.S., McManus D., Zhou Z., et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2009;104(2):169-174.
2. Schmitt J., Duray G., Gersh B. et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30:1038-45.
3. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S., Pfeffer M., Hohnloser S., Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.
4. Hansen M.L., Sørensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsbøll N., Gislason G.H., Folke F., Andersen S.S., Schramm T.K., Abildstrøm S.Z., Poulsen H.E., Køber L., Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010 Sep 13;170(16):1433-41.
5. Sørensen R., Hansen M.L., Abildstrøm S.Z., et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analy-

- sis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374:1967–1974.
6. Dewilde WJ., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P., Adriaenssens T., Vrolix M., Heestermans A.A., Vis M.M., Tijssen J.G., van't Hof A.W., ten Berg J.M.; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107–15.
 7. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., Sibbing D., Hoppmann P., Schneider S., Fusaro M., Ott I., Kristensen S.D., Ibrahim T., Massberg S., Schunkert H., Laugwitz K.L., Kastrati A., Sarafoff N. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 28;65(16):1619–1629.
 8. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M., et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634–640.
 9. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., Alings M., Atar D., Aylward P., Goto S., Hanna M., Huber K., Husted S., Lewis B.S., McMurray J.J., Pais P., Pouleur H., Steg P.G., Verheugt F.W., Wojdyla D.M., Granger C.B., Wallentin L. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):224–32.
 10. Gibson M., Mehran O., Bode C., Halperin J., et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375:2423–2434.
 11. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., et al, for the RE-DUAL PCI Steering committee and investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
 12. Piccini J.P., Jones W.S. Triple Therapy for Atrial Fibrillation after PCI. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1580–1582.
 13. Piccini J.P., Jones W.S. Triple Therapy for Atrial Fibrillation after PCI. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1580–1582.
 14. 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). *European Heart Journal*. 2017;0:1–48.
 15. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haeusler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393;
 16. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;00:1–96.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

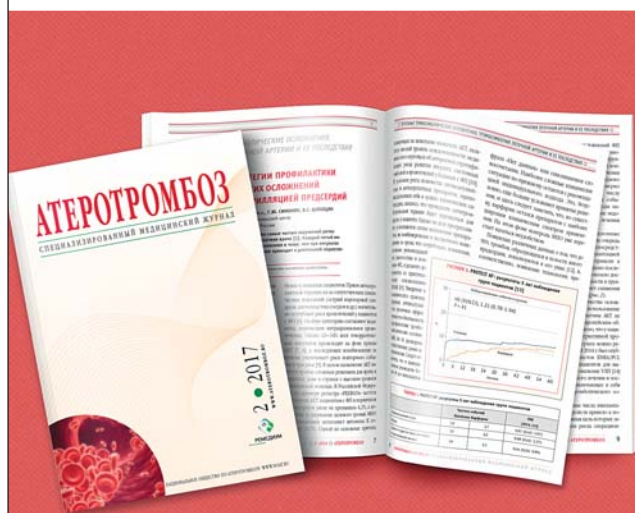
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



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

Возможности применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция дилтиаземом как терапии первой линии в лечении артериальной гипертензии

(КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, И.В. ГОЛОБОРОДОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; завлабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»; тел.: +7(495) 303-93-07; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 303-93-07; e-mail: giv55555@ramler.ru

РЕЗЮМЕ

В статье на клиническом примере продемонстрирован успешный опыт использования комбинированной терапии в составе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла и недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов дилтиазема у пациентки с артериальной гипертензией, синусовой тахикардией и бронхиальной астмой в анамнезе. Показана ее высокая антигипертензивная эффективность и безопасность, благоприятное влияние на суточный профиль АД и сердечный ритм, а также выраженные органопротективные свойства: способность снижать степень гипертрофии миокарда левого желудочка и уровень микроальбуминурии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, синусовая тахикардия, бронхиальная астма, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, дилтиазем

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Возможности применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция дилтиаземом как терапии первой линии в лечении артериальной гипертензии (клинический пример). *Медицинский совет*. 2019; 5: 36-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-36-45>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using Fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, combined with Diltiazem, a non-dihydropyridine calcium antagonist, as first-line therapy in the treatment of arterial hypertension

(CLINICAL CASE)

Olga D. OSTROUMOVA^{1,2}, Irina V. GOLOBORODOVA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, Delegatskay St., 20, Bldg. 1

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova, 1

Author credentials:

Ostroumova Olga Dmitrievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Intermediate Level Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapy of

Pharmacotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation – Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center; tel.: +7 (495) 303-93-07; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Goloborodova Irina Vasilyevna – Cand. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Intermediate Level Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 303-93-07; e-mail: giv55555@ramler.ru

ABSTRACT

The article exemplified the successful experience of using combination therapy consisting of fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and diltiazem, a non-dihydropyridine calcium antagonist, in a patient with a history of arterial hypertension, sinus tachycardia and bronchial asthma. The authors proved the high antihypertensive efficacy and safety of the therapy, its favourable effect on the daily profile of blood pressure and heart rate, and strong organ-protective properties, the ability to reduce the degree of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria level.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, sinus tachycardia, bronchial asthma, angiotensin-converting enzyme inhibitors, fosinopril, diltiazem

For citing: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Possibilities of using Fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, combined with Diltiazem, a non-dihydropyridine calcium antagonist, as first-line therapy in the treatment of arterial hypertension (clinical case). *Meditinsky Sovet*. 2019; 5: 36-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-36-45>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Атериальная гипертония (АГ) является одним из ведущих факторов риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий (ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН)), преждевременной инвалидизации и смертности во всем мире [1]. Так, в 2015 г. АГ была диагностирована у 1,13 млрд человек, стала причиной преждевременной инвалидизации 220 млн человек и преждевременной смерти 10 млн человек [2]. АГ также известна как независимый фактор риска снижения когнитивных функций и основной фактор риска развития деменции [3]. К настоящему времени все больше исследований свидетельствуют о существовании статистически значимой связи между высоким уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств у пожилых. Одним из них является исследование Honolulu-Asia Aging study [4], в котором также было показано, что у гипертоников в возрасте 45–50 лет повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось 7%-ным увеличением риска умеренных и 9%-ным – тяжелых когнитивных нарушений (КН). В последнее время появляются данные о связи риска КН и деменции в среднем возрасте с ранним повышением АД (в возрасте 16–25 лет) [5].

Широкое распространение и «омоложение» АГ – устойчивая тенденция последнего времени, а дебют заболевания, характерный для старших возрастных групп, снизился и теперь регистрируется у более молодых лиц. Так, в настоящее время распространенность АГ среди лиц молодого возраста (до 30 лет) составляет от 3,4 до 40,7% [6–11]. А данные ЭССЕ-РФ – российского эпидемиологического исследования, изучавшего репрезентативные (представительные) выборки населения РФ в возрасте

25–64 лет, свидетельствуют о 44%-ной распространенности АГ у лиц данной возрастной группы [12].

АГ – мультифакторное заболевание, редко возникающее изолированно и часто сочетающееся с другими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Именно это, а также широкое распространение ФР среди населения и является одной из основных причин, объясняющих подобную негативную тенденцию заболеваемости АГ. Кроме того, дальнейшее развитие представлений об этиопатогенезе АГ сопровождается выделением новых факторов риска. Так, в рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертонии (ЕОАГ, European Society of Hypertension) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, European Society of Cardiology) 2018 г. одним из новых ФР ССЗ выступает ЧСС > 80 уд/мин.

Мультифакторность заболевания, сложные этиопатогенетические взаимоотношения, провоцирующие известные лечебно-диагностические трудности, стимулируют медицинскую науку и практику к оптимизации существующих и поиску новых подходов к терапии АГ [13].

Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени позволяет решить проблему мультифакторности АГ, одновременно воздействуя на большее количество звеньев патогенеза заболевания (симпато-адреналовую систему (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), эндотелиальную дисфункцию и нарушение функции почек, гипертрофию миокарда и ремоделирование сосудистой стенки). Неудивительно, что эффективность данного подхода значительно (на 20–30%) превосходит монотерапию АГ, сокращая само время подбора терапии и существенно повышая приверженность пациентов к лечению, а современные клинические реко-

мендации по АГ во главу угла ставят уже не вопрос предпочтительности моно- или комбинированной терапии, а выбор наиболее эффективной комбинации препаратов [1, 13]. Причем помимо наибольшей «профильной» эффективности препаратов, на выбор антигипертензивной терапии оказывают влияние и другие факторы, среди которых особо важными являются сопутствующие заболевания, наличие которых диктует использование или становится препятствием к назначению тех или иных антигипертензивных групп, а также профиль переносимости.

В настоящее время основными группами препаратов, рекомендованных для назначения при АГ, являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-блокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БМК) и диуретики. иАПФ, обладая наибольшей доказательной базой, являются одними из наиболее широко используемых групп антигипертензивных средств. Гемодинамические, нейрогуморальные, вазо-, кардио- и нефропротективные свойства представителей группы, а также благоприятный профиль переносимости надежно обеспечили их практическую востребованность. Так, согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ-2018, сочетание БМК или диуретиков именно с иАПФ является наиболее оптимальной комбинацией двух препаратов. Использование ББ в комбинации целесообразно при наличии в анамнезе стенокардии, инфаркта миокарда, ХСН, нарушениях сердечного ритма, но становится неприемлемым при наличии в анамнезе бронхиальной астмы (БА). При этом БА часто сочетается с различными видами аритмий, наиболее часто (до 98%) с синусовой тахикардией – одним из ФР ССЗ. В таком случае именно недигидропиридиновые БМК становятся альтернативой и рекомендуются для назначения в составе комбинированной терапии.

Пример использования подобной схемы антигипертензивной терапии (иАПФ + недигидропиридиновый БМК) у пациентки с АГ и бронхиальной астмой мы хотели бы привести.

Больная Н. 52 лет обратилась с жалобами на головные боли давящего характера, сердцебиение, беспокоящие преимущественно в вечернее время, снижение памяти на текущие события, рассеянность внимания, трудности в подборе слов, повышенную утомляемость.

Анамнез заболевания. Примерно 2 года назад диагностирована гипертоническая болезнь, до этого около 3 лет отмечала периодические подъемы АД. Лечилась нерегулярно. Ухудшение самочувствия около полугода, когда появились почти постоянные головные боли, утомляемость, нарушение памяти, рассеянность. При самостоятельном измерении АД составляло около 155/90 мм рт. ст., пульс 90–95 уд/мин.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в возрасте 49 лет диагностирована бронхиальная астма, постоянно принимает поддерживающую терапию (низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов + пролонгированные бронхолитики). Аллергологический анамнез не отягощен. Никогда не курила, алкоголем не злоупотреб-

ляет. Профессиональные вредности: отрицает. Наследственность: отец и мать болели артериальной гипертонией.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 172 см, вес 78 кг. Индекс массы тела 26,4 кг/см², окружность талии 82 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. ЧД 19 в минуту. При аускультации легких – над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, единичные сухие свистящие хрипы при форсированном выдохе. При перкуссии области сердца выявлено смещение левой границы относительной тупости сердца влево (на 1,0 см кнаружи от левой среднеключичной линии). Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 93 в минуту. АД 160/95 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 x 8 x 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: сознание ясное, контакт свободный, адекватна, критична, ориентация в месте, времени и собственной личности правильная. Грубой неврологической симптоматики нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива, проба Ромберга отрицательная. Походка – без особенностей. Тазовые органы контролирует.

Результаты нейропсихологического тестирования: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – 29 баллов (ошиблась в пробе на обобщение, в ответ на вопрос, что общего между поездом и велосипедом, сказала «у них есть колеса»).

Снижена беглость речи: в пробе на категориальные ассоциации называет 8 животных. Пробу на литеральные ассоциации выполняет удовлетворительно – за одну минуту называет 17 слов.

Тест связи цифр и букв (trail making test, part B) выполняет за 162 с (норма для соответствующей возрастной группы и уровня образования – не более 106 с). Тест связи цифр (trail making test, part A): выполнение не нарушено (46 с).

Тест Струпа: первая часть (чтение названий цветов, напечатанных черным шрифтом, T1) – 51 с, вторая часть (называние цветов, T2) – 63 с, третья часть (называние цвета слова, где цвет шрифта отличается от значения слова, T3) – 118 с. Коэффициент интерференции (T3-T2) – 55 (чем больше эта разница, тем больше выражен эффект интерференции и, соответственно, более выражена ригидность (узость, жесткость) когнитивного контроля).

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

Клинический анализ крови: без патологических изменений.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Анализ мочи на микроальбуминурию мочи: 48 мг/л.

Биохимический анализ крови: креатинин – 94 мкмоль/л, СКФ EPI – 60 мл/мин/1,73 м², глюкоза натощак – 4,8 ммоль/л, общий холестерин – 4,7 ммоль/л, триглицериды – 0,7 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,7 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,1 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л.

Электрокардиограмма: синусовый ритм, 92–96 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево.

Суточное мониторирование АД (СМАД): среднесуточное систолическое АД (САД) – 175 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное диастолическое АД (ДАД) – 97 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточное ПАД – 75 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС – 96 уд/мин, среднедневное САД – 175 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), среднедневное ДАД – 97 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), среднедневное ПАД – 78 мм рт. ст., среднедневная ЧСС – 99 уд/мин, средненочное САД – 146 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), средненочное ДАД – 80 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), средненочное ПАД – 66 мм рт. ст., средненочная ЧСС – 89 уд/мин, вариабельность САД_{день} – 14 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{день} – 15 мм рт. ст., вариабельность САД_{ночь} – 14 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{ночь} – 18 мм рт. ст., тип суточного профиля – диппер, величина утреннего подъема САД – 84 мм рт. ст., величина утреннего подъема ДАД – 51 мм рт. ст., скорость утреннего подъема САД – 8 мм рт. ст./ч, скорость утреннего подъема ДАД – 7,9 мм рт. ст./ч.

Эхокардиография: аорта – стенки уплотнены, диаметр корня 2,8 см. Левое предсердие (ЛП) – 3,9 см. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР) – 5,2 см, конечно-диастолический объем (КДО) – 130 мл, конечно-систолический объем (КСО) – 35 мл, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 73%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,1 см, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – 0,9 см, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 104,5 г/м², индекс относительной толщины (ИОТ) – 0,35. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) – 3,0 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1-й ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1-й ст. Диастолическая дисфункция 1-й стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт. ст.).

Триплексное ультразвуковое исследование сонных артерий: комплекс интима-медиа сонных артерий не утолщен. Кровоток по каротидным артериям на экстракраниальном уровне сохранен. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку по сонным артериям не обнаружено.

Пациентке была назначена комбинированная антигипертензивная терапия: фозиноприл (Моноприл) в стартовой дозе 20 мг 1 раз в сутки утром и дилтиазем пролонгированного действия в стартовой дозе 90 мг 2 раза в сутки утром и вечером.

иАПФ – группа, которую, согласно европейским рекомендациям по АГ-2018, относят к первой линии в терапии неосложненной АГ, а также АГ с поражением органов-мишеней. Таким образом, назначение фозиноприла (Моноприла) было абсолютно показано пациентке с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), незначительной дилатацией ЛП, а также микроальбуминурией.

Наличие у пациентки тахикардии (с ЧСС > 80 в мин.) и ее статус, согласно европейским рекомендациям по

АГ-2018, как фактора риска ССЗ требовали наличия в составе комбинированной терапии препарата с пульсурежающим действием. Однако представители группы ББ, показанных к назначению при наличии тахиаритмий, являются абсолютно противопоказанными для использования применительно к данной пациентке вследствие наличия у нее сопутствующей БА [1].

Сочетание БА и АГ – явление отнюдь не редкое и встречается в диапазоне от 6,8 до 76,3% [14, 15]. Так, распространенность АГ у больных БА больше (38,73%), чем в общей популяции (33,46%) [14]. А о частом сочетании с БА различных нарушений ритма в целом и синусовой тахикардии мы уже упоминали. Резюмируя изложенное, очевидным становится то, что для пациентов с сочетанием АГ, БА и синусовой тахикардией решением проблемы урежения сердечного ритма в условиях сопутствующей патологии, ограничивающей прием ББ, становится добавление в состав комбинированной терапии недигидроперидиновых БКК, что и было выполнено нами при лечении пациентки: в состав комбинированной терапии был добавлен дилтиазем (Дилтиазем Ланнахер).

Помимо выраженного пульсурежающего эффекта, обусловленного действием преимущественно на синусовый узел, дилтиазем обладает эффективным антигипертензивным действием и положительно влияет на ГЛЖ. Так, the Nordic Diltiazem (NORDIL) study было установлено, что по эффективности снижения САД и ДАД препарат не уступал ни ББ, ни диуретикам [16]. А в исследовании J. Szlachcic et al. было выявлено, что у пациентов с АГ в сочетании с ГЛЖ, принимающих дилтиазем в качестве антигипертензивной терапии, обнаружено не только достижение целевых значений САД и ДАД, но и уменьшение ГЛЖ: уменьшились ТЗСЛЖ и ТМЖП, ИММЛЖ снизился на 10%, со 125 ± 21 до 113 ± 23 г/м² ($p < 0,05$) [17].

Наконец, именно комбинация «иАПФ + БКК» соответствует первой линии терапии АГ согласно европейским рекомендациям 2018 г. [1].

Через 2 нед. на приеме пациентка сообщила о положительной динамике – уменьшение интенсивности и затем прекращение головных болей, улучшение памяти, работоспособности. АД – 132/85 мм рт. ст. (достигнут целевой уровень менее 140/90 мм рт. ст.), ЧСС 76 в мин. По дневникам самоконтроля АД – 130/80 мм рт. ст. (норма – менее 135/85 мм рт. ст.), ЧСС 72 в мин. Переносимость препаратов хорошая, кашля, отеков лодыжек и стоп, иных побочных эффектов не зафиксировано. Учитывая положительную динамику в состоянии больной, достижение целевых уровней АД и ЧСС, а также хороший фон переносимости, пациентке было рекомендовано продолжить прием назначенной ранее комбинированной антигипертензивной терапии с повторением неврологического обследования, СМАД и эхокардиографии через 3 мес.

Через 3 мес.: жалоб нет, самочувствие пациентки хорошее, отмечает улучшение памяти на текущие события, общее улучшение работоспособности. Офисное АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 70 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД 18 в мин.

Результаты нейропсихологического тестирования:

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – 30 баллов.

Снижена беглость речи: в пробе на категориальные ассоциации называет 9 животных. Пробу на литеральные ассоциации выполняет удовлетворительно – за одну минуту называет 18 слов.

Выполнение теста связи цифр и букв (trail making test, part B) не нарушено (56 с). Выполнение теста связи цифр (trail making test, part A) не нарушено (36 с).

Тест Струпа: T1 – 36 с, T2 – 48 с, T3 – 98 с. Коэффициент интерференции (T3-T2) – 50.

Анализ мочи на микроальбуминурию мочи: 12 мг/л.

СМАД: среднесуточное САД – 110 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное ДАД – 63 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточное ПАД – 47 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС – 76 уд/мин, среднедневное САД – 116 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), среднедневное ДАД – 67 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), среднедневное ПАД – 49 мм рт. ст., среднедневная ЧСС – 78 уд/мин, средненочное САД – 96 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), средненочное ДАД – 54 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), средненочное ПАД – 42 мм рт. ст., средненочная ЧСС – 74 уд/мин, вариабельность САД_{день} – 18 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{день} – 12 мм рт. ст., вариабельность САД_{ночь} – 9 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{ночь} – 7 мм рт. ст., тип суточного профиля – диппер, величина утреннего подъема САД – 55 мм рт. ст., величина утреннего подъема ДАД – 36 мм рт. ст., скорость утреннего подъема САД – 4 мм рт. ст./ч, скорость утреннего подъема ДАД – 2 мм рт. ст./ч.

Эхокардиография: аорта – стенки не изменены, диаметр корня 2,8 см. ЛП – 3,9 см. ЛЖ: КДР – 5,2 см, КДО – 106 мл, КСО – 39 мл, ФВЛЖ – 72%. ТМЖП – 1,1 см, ТЗСЛЖ – 0,9 см, ИММЛЖ – 104,5 г/м², ИОТ – 0,35. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка – 2,9 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1-й ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1-й ст. Диастолическая дисфункция 1-й стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 21 мм рт. ст.).

Описанный выше клинический пример продемонстрировал клиническую эффективность используемой комбинации препаратов: стабильный (на протяжении 3 мес.) антигипертензивный эффект (достижение целевого уровня АД, снижение показателей его вариабельности, нормализация суточного профиля АД), органопротективные свойства (уменьшение микроальбуминурии, уменьшение выраженности ГЛЖ, улучшение когнитивных функций), а также хороший профиль переносимости.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными.

Выраженный и стойкий антигипертензивный эффект фозиноприла был продемонстрирован в открытом 12-недельном исследовании FOPS (The Fosinopril in Old Patients Study) [18], в котором 757 пожилых пациентов с

систолиадиастолической (ДАД 95–110 мм рт. ст. – 1-я группа) и изолированной систолической (САД 160–219 мм рт. ст. – 2-я группа) АГ принимали фозиноприл в суточной дозе 20 мг. При недостаточной эффективности монотерапии через 6 нед. предполагалось добавление хлорталидона в дозе 12,5 мг/сут. Наибольший антигипертензивный эффект был отмечен в первые 3 нед. от начала терапии, когда у 70% пациентов цифры АД достигли целевых значений. К 12-й нед. достижение целевых значений АД было отмечено более чем у 80% пациентов (82% в 1-й группе и 84% во 2-й группе) [18]. А в рандомизированном многоцентровом исследовании FLIGHT Study (Study of the efficacy and safety of Fosinopril In General practice in 19 435 HyperTensive patients), включившем 19 432 пациента с АГ, было продемонстрировано, что 79,8% из них через 12 нед. от начала лечения достигли целевых значений АД [19]. Антигипертензивный эффект проявлялся и постепенно нарастал уже в первые недели применения фозиноприла.

Похожие результаты были получены и в отечественных исследованиях. Так, в открытом проспективном многоцентровом исследовании ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении АГ) на протяжении 3 мес. у 2 557 пациентов с АГ изучался антигипертензивный эффект фозиноприла (Моноприла) в суточной дозе 10–20 мг [20]. При недостаточном снижении АД в дополнение к фозиноприлу предусматривалось назначение гидрохлоротиазида в дозе 12,5–25 мг. В результате исследования было зафиксировано достоверное снижение как САД (в среднем на 28,7 мм рт. ст., или на 17,4%), так и ДАД (в среднем на 16,2 мм рт. ст., или на 16,1%), причем наибольшее снижение АД наблюдалось у больных с 3-й степенью АГ. В целом положительный эффект был получен у 88,8% больных, а целевое снижение АД на фоне монотерапии фозиноприлом или в комбинации с диуретиком было достигнуто у 62,1% больных [20].

В другом российском исследовании ФАГОТ (Фармако-экономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения), являющемся логичным продолжением исследования ФЛАГ и включившем 2 842 пациента с АГ, у более чем половины из них была отмечена эффективность фозиноприла (Моноприла) в качестве монотерапии [21]. При этом у 67,8% пациентов группы фозиноприла уровень АД достиг целевых значений. Также необходимо отметить, что достоверное снижение САД и ДАД при лечении фозиноприлом было отмечено во всех возрастных группах [21].

Органопротективный эффект, как один из важнейших эффектов лекарственных препаратов, заключающийся в профилактике и обратном развитии поражений органов-мишеней при той или иной нозологии, является одним из важнейших свойств иАПФ в целом и фозиноприла в частности.

Известно, что одним из ведущих патогенетических механизмов, обеспечивающих формирование АГ и поражение органов-мишеней, является циркулирующий и тканевой компоненты РААС. Причем если циркулирую-

щее звено РААС обеспечивает лишь кратковременное воздействие на органы-мишени, то повышение активности тканевого звена, отличаясь пролонгированным действием, формирует структурные нарушения в них, способствуя развитию гипертрофии и гиперплазии миокарда, ремоделированию сердца и сосудов, стимулируя рост фибробластов, участвуя в реакциях клеточного апоптоза [22]. Учитывая изложенное, становится понятно, почему иАПФ, как препараты, влияющие на РААС, оказались наиболее эффективными в защите органов-мишеней. При этом особое значение при использовании представителей группы имеет степень их липофильности – свойства, обеспечивающего проникновение препарата через клеточные мембраны и позволяющего эффективно подавлять активность тканевой РАС. Кроме того, длительное применение иАПФ сопровождается антипролиферативным эффектом со снижением выраженности гипертрофии миокарда, гипертрофии сосудистой стенки, уменьшением пролиферации внеклеточного матрикса [23].

Высокая липофильность фозиноприлата – активного метаболита фозиноприла – обеспечивает препарату эффективное и надежное влияние как на циркулирующее, так и на тканевое звено РААС в органах-мишенях. Фозиноприл обладает доказанной эффективностью в отношении лечения и профилактики ГЛЖ. Так, в рандомизированном исследовании в течение 8 нед. у 76 больных АГ изучалось влияние фозиноприла (10–20 мг/сут) и атенолола (50–100 мг/сут) на ГЛЖ и жесткость артерий. В результате был зафиксирован равный антигипертензивный эффект (оба препарата в равной степени снижали как систолическое, так и диастолическое АД), однако фозиноприл превосходил атенолол по влиянию на ГЛЖ и жесткость артерий [24].

В своем исследовании I.S. Tasic et al. [25] в течение 9 мес. изучали влияние фозиноприла на толщину интимы-медиа общей сонной артерии и на массу миокарда ЛЖ у больных АГ. Результатом исследования стал вывод о том, что фозиноприл не только эффективно снижает АД, но и способствует предупреждению и обратному развитию структурного ремоделирования камер сердца и стенки сосудов. Так, на фоне 9-месячного лечения фозиноприлом у пациентов с АГ и ГЛЖ масса миокарда ЛЖ снизилась на 5 г, а толщина комплекса интимы-медиа снизилась на $0,0278 \pm 0,03$ мм. При этом в группе сравнения, не получавшей фозиноприл, масса миокарда ЛЖ увеличилась на 15 г, а толщина комплекса интимы-медиа увеличилась на $0,078 \pm 0,13$ мм. Исследователи отметили также улучшение диастолической функции ЛЖ в группе фозиноприла [25].

Благоприятное действие фозиноприла на течение атеросклероза сонных артерий (антиатерогенное действие) было продемонстрировано в результатах двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) [26]. В исследование были включены 508 человек с АГ и бессимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий и их крупных ветвей. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. В результате был сделан вывод о

том, что в группах лиц, получавших фозиноприл, достоверно уменьшалась как толщина комплекса интимы-медиа, так и зона атеросклеротического поражения, в то время как у больных, не принимавших фозиноприл, толщина комплекса интимы-медиа увеличивалась в среднем на $0,010 \pm 0,004$ мм в год ($p = 0,01$) [26].

Профилактическое действие в отношении ГЛЖ у лиц молодого возраста с умеренной АГ без ГЛЖ было исследовано N.C. Chang et al. [27]. Наблюдая 66 пациентов (средний возраст 36 лет) со средней продолжительностью АГ 5,4 года, исследователи обнаружили, что монотерапия фозиноприлом в средней суточной дозе 20 мг в течение 30 мес. и с последующим наблюдением в течение 4 нед. улучшает диастолическую функцию ЛЖ, способствуя профилактике ГЛЖ [27]. В настоящее время исследования кардиопротективного действия фозиноприла продолжаются.

Однако иАПФ способны к эффективной нормализации не только системной, но и почечной гемодинамики, играя особую роль в области нефропротекции и давая неоспоримое преимущество группе в структуре терапии АГ. Известно, что АГ является одним из основных факторов поражения и прогрессирования нарушения функции почек. С другой стороны, адекватное снижение АД не всегда препятствует ухудшению функции почек [28]. Именно иАПФ за счет расширения преимущественно эфферентных артериол и меньшего влияния на афферентные эффективно снижают внутриклубочковую гипертензию, уменьшая протеинурию, также являющуюся одним из факторов прогрессирования поражения почек, и увеличивая скорость клубочковой фильтрации [29]. Кроме того, иАПФ способствуют увеличению диуреза, увеличению натрийуреза, оказывают незначительное воздействие на экскрецию калия и уменьшение выработки альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [23].

Выраженный нефропротективный эффект иАПФ и фозиноприла был показан в ряде исследований. Так, в исследовании PREVENT IT (From the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) нефропротективный эффект фозиноприла был исследован на 864 пациентах с АГ и микроальбуминурией [30]. В результате было показано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл предотвращал прогрессирование микроальбуминурии, а также препятствовал развитию сердечно-сосудистых осложнений. Так, 46-месячный курс терапии фозиноприлом в суточной дозе 20 мг снижал экскрецию альбумина с мочой на 26% ($p = 0,001$) в сравнении с плацебо, а уровень сердечно-сосудистой смертности и госпитализации вследствие заболеваний органов кровообращения (ИБС, нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов) снизился на 40% (ОР 0,60, 95%: ДИ 0,33–1,10, $p = 0,098$).

В открытом многоцентровом исследовании ESPIRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) [31] нефропротективный эффект фозиноприла изучался в сравнении с пролонгированным

нифедипином-GITS в течение 3 лет у 271 больного с АГ и первичным поражением почек. Результатом исследования стало наблюдение того, что фозиноприл, в отличие от пролонгированного нифедипина, оказывал положительное влияние на замедление прогрессирования ухудшения почечных функций. Доказательством нефропротективного действия фозиноприла стало снижение протеинурии, отмеченное спустя 4 мес. терапии и к концу периода наблюдения составившее в среднем 57% от исходного уровня, в то время как в группе нифедипина-GITS уровень протеинурии к 36 мес. наблюдения возрос в среднем на 7% ($p = 0,03$). При этом удвоение уровня креатинина и необходимость проведения гемодиализа в группе фозиноприла оказались достоверно ниже (21% в группе фозиноприла и 36% в группе нифедипина, $p < 0,05$). К тому же фозиноприл проявил более отчетливое снижение САД (на 4–6 мм рт. ст.) по сравнению с нифедипином [31].

Еще одним из важнейших свойств фозиноприла (Моноприла) является двойной компенсаторный путь элиминации, который, в отличие от других представителей группы, выводятся из организма преимущественно почками (что затрудняет их использование при наличии почечной или печеночной недостаточности), подразумевает выведение из организма человека с мочой и с желчью в соотношении 1:1. При снижении функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью, а при печеночной недостаточности возрастает его экскреция с мочой. Это не только позволяет использовать фозиноприл в составе длительной антигипертензивной терапии у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися ухудшением функции почек (тяжелая АГ, сопутствующий сахарный диабет (СД), метаболический синдром, ХСН) и печени (цирроз печени), но и делает его препаратом выбора.

Безопасность фозиноприла (Моноприла) с позиций влияния на функцию почек установлена в крупных отечественных контролируемых исследованиях, объединенных в проект «Три Ф» (ФЛАГ, ФАГОТ и ФАСОН – Фармако-экономическая оценка использования ингибиторов АПФ в Амбулаторном лечении больных с СердечноЙ Недостаточностью), объединивший результаты лечения 8 720 амбулаторных больных с АГ и ХСН в более чем 30 городах и подтвердивший безопасность и отсутствие необходимости дополнительной коррекции доз фозиноприла при использовании у лиц с почечной или печеночной недостаточностью [32].

Известно, что головной мозг обладает собственной РААС, и в настоящее время существует гипотеза, что эффективность блокады РААС в головном мозге будет зависеть от способности представителей группы проникать через гематоэнцефалический барьер, т. е. зависящей от липофильности препаратов. Так, в экспериментах на крысах было выявлено, что фозиноприл, обладая высокой липофильностью, вызывает выраженное и длительное ингибирование АПФ головного мозга крыс [33]. В другом эксперименте было обнаружено, что предварительное введение фозиноприла 1,80 мг/кг значительно уменьша-

ет вызванные скололамином дефицит памяти и дегенерацию гиппокампа у крыс. На основании результатов исследований был сделан вывод о том, что фозиноприл, проявляя антиамнестическую активность, возможно, будет эффективен в предотвращении ухудшения памяти у лиц с когнитивными нарушениями и ССЗ [34]. Исследования в этой области продолжаются в настоящее время.

Хороший профиль переносимости – свойство, отличающее фозиноприл (Моноприл) от других иАПФ. Метаанализ, основанный на данных плацебо-контролируемых исследований, изучавших эффекты фозиноприла у больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК), показал, что частота побочных эффектов при применении фозиноприла в сравнении с плацебо практически не отличалась [35]. Упомянутый нами ранее проект «Три Ф» показал, что применение фозиноприла сопровождается низкой частотой побочных эффектов (не более 10% (ФАГОТ), 8,3% (ФЛАГ)), в частности кашля – одной из наиболее частых причин отмены иАПФ [32]. Необходимо отметить, что низкая частота сухого кашля вообще является отличительной особенностью фозиноприла по сравнению с другими иАПФ. Так, в 8-недельном исследовании D. David et al. осуществлялось наблюдение за 179 пациентами с АГ, рандомизированными в группы терапии фозиноприлом и эналаприлом [36]. В результате исследования было выявлено, что совокупная частота кашля в группе фозиноприла была равна $40,6 \pm 3,8$ против $52,8 \pm 3,6$ в группе эналаприла ($p = 0,02$); частота непродуктивного кашля была равна $26,7 \pm 3,5$ против $40,3 \pm 3,4$ ($p \leq 0,01$), а время кашля в течение дня составило $49,2 \pm 5,2$ против $66,0 \pm 5,0$ ($p = 0,02$) для фозиноприла и эналаприла соответственно.

Кроме того, описаны случаи, когда мучительный сухой кашель, вызванный приемом других иАПФ, ослабевал или же проходил вовсе при переходе на прием фозиноприла [36, 37]. В том же исследовании David D. et al. анализ подгрупп показал, что частота кашля у пациентов, которые ранее испытывали кашель на одном из этих двух иАПФ (преимущественно эналаприл), составила $33,5 \pm 6,3$ против $56,6 \pm 5,3$ ($p = 0,006$) для фозиноприла и эналаприла соответственно [36].

Применение фозиноприла (Моноприла) характеризуется отсутствием избыточного снижения АД после приема первой дозы (в отличие от каптоприла и эналаприла), а также крайне редким возникновением гиперкалиемии, что дает ему преимущество и делает предпочтительным к назначению для инициальной терапии у «проблемных больных» – лиц пожилого и старческого возраста с ХСН, СД и ИМ в анамнезе [23].

Хотелось бы подчеркнуть и такие важные свойства фозиноприла, как простота использования и фармако-экономическая эффективность. Однократный прием препарата обеспечивает надежный и безопасный контроль АД в течение 24 часов, эффективно предотвращая повышение АД в ранние утренние часы и обеспечивая высокую приверженность пациентов к лечению [38].

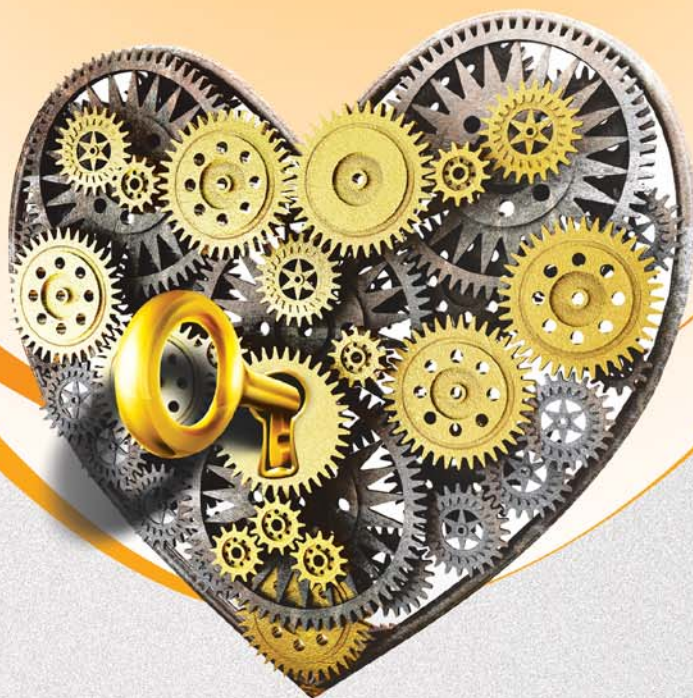
Результаты программ ФАГОТ и ФАСОН выявили, что применение фозиноприла (Моноприла) было не только

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной компенсаторный путь выведения**
коррекции доз пациентам с нарушением функции почек или печени обычно не требуется^{1,2}
- **Органопротективный эффект**
высокий индекс липофильности фозиноприлата способствует снижению активности тканевой РААС²
- **Ингибитор АПФ для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу пациента



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Моноприл

2. Бернс С.А., Стрюк Р.И. Место фозиноприла в лечении пациентов с артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины // Медицинский совет, 2017. №7.

RUS-CRD-MON-NON-03-2018-1044

эффективным, но и выгодным с позиций фармакоэкономики. Так, применение фозиноприла у лиц с АГ и ХСН позволило сократить затраты на лечение с 45,1 до 20,7 рубля в день, что составило 54% [39]. А фармакоэкономические расчеты программы ФАГОТ показали, что затраты на лечение больных в группе фозиноприла оказались меньше по сравнению с группой сравнения (1 963 руб. против 2 058 руб.), т. к. достижение целевого уровня АД было достигнуто у большего числа больных в группе фозиноприла (в 68% случаев против 52%) [21].

В заключение хотелось бы отметить, что приведенный клинический пример убедительно демонстрирует высокую антигипертензивную активность препарата фозиноприл (Моноприл), выраженный органопротективный эффект, позволяющий добиться регрессии процесса поражения органов-мишеней (уменьшение выраженно-

сти ГЛЖ, микроальбуминурии), улучшение когнитивных функций на фоне хорошего профиля переносимости. Подобное сочетание эффектов фозиноприла (Моноприла) позволяет рекомендовать его как средство выбора для широкого круга больных АГ, в т. ч. в сочетании с СД, ХСН, ИБС, ХБП, а также обструктивными заболеваниями органов дыхания, в частности бронхиальной астмой. Сочетание иАПФ с недигидроперидиновыми БКК, обладающими выраженным пульсурежающим эффектом, антигипертензивной активностью и благоприятным действием на ГЛЖ, является эффективной и взаимодополняющей комбинацией для больных АГ с тахикардией (в т. ч. в сочетании с БА), рекомендованной в качестве терапии первой линии согласно европейским рекомендациям по АГ-2018. Приведенный нами клинический пример убедительно демонстрирует ее эффективность и безопасность. 

Поступила/Received 18.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;(00):1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczak L. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Данилоторская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Шендригина А.А., Павлов Н.А. Поражение органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью, возможности коррекции. *Проблемы женского здоровья*. 2016;11(2):5–12. [Danilorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Schendrygina A.A., Pavlov N.A. Target organ damage in patients with hypertensive disease: possibility of management. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya*. 2016;11(2):5–12] (In Russ).
- Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., Foley D., Havlik R.J. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu – Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846–1851.
- Yaffe K., Vittinghoff E., Pletcher M.J., Hoang T.D., Launer L.J., Whitmer R.A. et al. Early Adult to Midlife Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function. *Circulation*. 2014;129(15):1560–1567. doi:10.1161/circulationaha.113.004798.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002;3:4–8. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among working population of Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2002;3:4–8.] (In Russ).
- Кисляк О.А., Петрова Е.В., Чиркова Н.Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. *Сердце*. 2006;5(4):16–19. [Kislyak O.A., Petrova E.V., Chirkova N.N. Features of essential hypertension in adolescence. *Serdts*. 2006;5(4):16–19.] (In Russ).
- Marco M., Chinali M., Roman M. et al. Predictors of Four-Year Incident Arterial Hypertension From Initial Prehypertension: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2007;116:833–835.
- Yu D., Huang J., Hu D. et al. Prevalence and risk factors of prehypertension among Chinese adults. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;4(52):363–368.
- Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика артериальной гипертензии с детства: подходы, проблемы, перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;3:5–9. [Aleksandrov A.A., Rozanov V.B. Prevention of arterial hypertension since childhood: approaches, problems, prospects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2004;3:5–9.] (In Russ).
- Шупина М.И., Нечаева Г.И., Повстаная А.Н., Семенкин А.А. Ранняя диагностика артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Лечащий врач*. 2015;2:22–29. [Shupina M.I., Nechaeva G.I., Povstyanaya A.N., Seminkin A.A. Early diagnosis of hypertension in young people. *Lechaschy Vrach*. 2015;2:22–29.] (In Russ).
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among individuals aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on research materials of «Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of the Russian Federation» (ESSE) study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):4–14. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.] (In Russ).
- Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: новые возможности индивидуализации и дифференцированного лечения пациента. *Трудный пациент*. 2006;4(8):39–42. [Nedogoda S.V. Antihypertensive combination therapy: new opportunities for differentiated and individualized approaches to the treatment of patients. *Tрудny Patsient*. 2006;4(8):39–42.] (In Russ).
- Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G. et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respiratory Medicine*. 2012;106:249–256.
- Задонченко В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *ПМЖ*. 2003;11(9):35–39. [Zadionchenko V.S. Clinical and functional features of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *RMJ*. 2003;11(9):35–39.] (In Russ).
- Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356(9227):359–365.
- Szlachet J., Tubau J.F., Vollmer C., Massie B.M. Effects of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *American Journal of Cardiology*. 1989;63:198–201.
- Vetter W. Treatment of Senile Hypertension The Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *AJH*. 1997;10:255–261. doi:10.1016/s0895-7061(97)00352-4.
- Berdah J., Guest M., Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol*. 1998;47(3):169–175.
- Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *ПМЖ*. 2001;10:396–401. [Karpov Yu.A. Fosinopril in the treatment of arterial hypertension (FLAG): Russian program for assessing the practical attainability of target blood pressure levels. *RMJ*. 2001;10:396–401.] (In Russ).
- Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consilium Medicum*. 2002;11:596–598. [Chazova I.E. First results of FAGOT study (Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in the outpatient treatment of patients with complicated arterial hypertension). *Consilium Medicum*. 2002;11:596–598.] (In Russ).
- Верткин А.Л. Фозиноприл – ингибитор АПФ с особыми свойствами. *ПМЖ*. 2013;36:1831–1834. [Vertkin A.L. Fosinopril: an ACE inhibitor

- with special properties. *RMJ*. 2013;36:1831-1834.] (In Russ).
23. Ермолаева А.С., Дралова О.В., Максимов М.Л. Ингибитор АПФ третьего поколения фозиноприл в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *PMЖ*. 2014;22(12):906-909. [Ermolaeva, AS, Dralova, OV, Maksimov, M.L. Fosinopril, a third-generation ACE inhibitor, in the treatment of patients with cardiovascular diseases. *RMJ*. 2014;22(12):906-909.] (In Russ).
 24. Chen C.H., Ting C.T., Lin S.J. et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25(5):1034-1041.
 25. Tasic I.S., Mijalkovic D., Djordjevic D. et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2006;134(3-4):106-113.
 26. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke*. 2004;35(12):2807-2812.
 27. Chang N.C., Shih C.M., Bi W.F. et al. Fosinopril improves left ventricular diastolic function in young mildly hypertensive patients without hypertrophy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2002;16(2):141-147.
 28. Rostand S.G., Brown G., Kirk K.A. et al. Renal insufficiency in treated hypertensive patients. *N Eng J Med*. 1989;320:684-688.
 29. Ратманова А. Ингибиторы РААС в нефропротекции. Целесообразна ли комбинация ингибиторов АПФ и БРА? *Med. Review*. 2008;3(3):74-80. [Ratmanova A. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in nephroprotection. Is ACE inhibitor combined with ARB appropriate? *Med. Review*. 2008;3(3):74-80.] (In Russ).
 30. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004;2:2809-2816.
 31. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertension*. 2001;19:1871-1876.
 32. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект Три Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Сердечная недостаточность*. 2003;5(4):2-6. [Karpov Yu.A., Mareev V.Yu., Chazova I.E. Russian programs assessing efficacy of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure. Three F Project (FLAG, FASON, FAGOT). *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2003;5(4):2-6.] (In Russ).
 33. Cushman D.W., Wang F.L., Fung W.C., et al. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hyperten*. 1989;2:294-306.
 34. Deb D., Bairy K.L., Nayak V., Rao M. Comparative Effect of Lisinopril and Fosinopril in Mitigating Learning and Memory Deficit in Scopolamine-Induced Amnesic Rats. *Adv. Pharmacol. Sci*. 2015;2015:521718-521711. doi: 10.1155/2015/521718.
 35. Deedwania P.C. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. *Heart Failure*. 1995;11:121-123.
 36. David D., Jallad N., Germino F.W. et al. A comparison of the cough profile of fosinopril in hypertensive patients with a history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther*. 1995;2:803-806.
 37. Sharif M.N., Evans B.L., Pylypchuk G.B. Cough induced by quinapril with resolution after changing to fosinopril. *Ann Pharmacother*. 1994;28:720-722.
 38. Барышникова Г.А. Роль фозиноприла в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;12:28-33. [Baryshnikova G.A. Role of fosinopril in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Meditinsky Sovet*. 2015;12:28-33.] (In Russ).
 39. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении сердечной недостаточности («ФАСОН»). *Сердечная недостаточность*. 2002;3(1):38-39. [Mareev V.Yu. Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in outpatient treatment of heart failure (FASON). *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2002;3(1):38-39.] (In Russ).

Новые цели и старые средства

ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, Н.Г. БЕНДЕЛИАНИ², М.В. ГОЛШМИД¹, Г.Ю. ЗАХАРОВА¹, И.М. КУЗЬМИНА³, И.И. СИНИЦИНА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Институт коронарной и сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 4

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 945-70-90; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Бенделиани Нана Георгиевна – д.м.н., старший научный сотрудник, научно-консультативное отделение Института коронарной и сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-91-26

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 945-70-90

Захарова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 945-70-90

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 625-71-80

Синицина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 945-70-90

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются подходы к выбору антигипертензивных препаратов, которые могут быть обусловлены принятием и внедрением в практику новых клинических рекомендаций по тактике ведения больных с артериальной гипертензией. Приводятся данные об эффективности и безопасности применения кандесартана, антигипертензивного препарата, преимущества применения которого были выявлены в ходе выполнения большого числа рандомизированных клинических исследований. Обсуждаются недавно опубликованные данные об эффективности применения более интенсивных режимов антигипертензивной терапии для снижения риска развития умеренных когнитивных расстройств у больных с артериальной гипертензией. В связи с этим приводятся результаты ранее выполненных исследований, в которых предпринималась попытка за счет применения кандесартана повлиять на скорость снижения когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Рассматриваются особенности фармакологических характеристик кандесартана, которые могут, хотя бы отчасти, объяснить его клиническую эффективность. Приводятся данные экспериментальных исследований кандесартана на животных, которые дополняют представления о возможных эффектах кандесартана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинические рекомендации, блокаторы рецепторов ангиотензина II, кандесартан

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Кузьмина И.М., Синицина И.И. Новые цели и старые средства лечения артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2019; 5: 46-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-46-52>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New targets and old therapies

FOR ARTERIAL HYPERTENSION

Sergei R. GILYAREVSKY¹, Nana G. BENDELIANI², Maria V. GOLSHMID¹, Galina Yu. ZAKHAROVA¹, Irina M. KUZMINA³, Irina I. SINITSINA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, Bldg. 1

² Coronary and Vascular Surgery Institute of the Federal State Budgetary Institution «Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 119049 Russia, Moscow, Volokolamskoe Shosse, 8, Bldg. 4

³ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»: 129090, Moscow, B. Sukharevskaya PL, 3, Bldg. 21

Author credentials:

Gilyarevsky Sergei Rudzherovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 945-70-90; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Bendeliani Nana Georgievna – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department, Coronary and Vascular Surgery Institute of the Federal State Budgetary Institution «Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of

Russian Federation; +7 (499) 236-91-26
Golshmid Maria Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 945-70-90

Zakharova Galina Yurievna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 945-70-90

Kuzmina Irina Mikhailovna – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Emergency Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»; +7 (495) 625-71-80

Sinitina Irina Ivanovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 945-70-90

ABSTRACT

The article discusses approaches to the choice of antihypertensive drugs, which may be based on the adoption and implementation of new clinical guidelines for the management of patients with arterial hypertension. This paper provides data on the efficacy and safety of candesartan, an antihypertensive drug, which advantages were identified during a large number of randomized clinical trials. It discusses the recently published data on the effectiveness of more intensive regimens of antihypertensive therapy to reduce the risk of moderate cognitive impairment in patients with arterial hypertension. In this regard, the authors provide data of the previously completed studies, which showed the effect of candesartan on the rate of cognitive decline in patients with arterial hypertension in the elderly and senile age. The features of the pharmacological characteristics of candesartan that can remotely explain its clinical efficacy are considered. The data of experimental studies of candesartan in animals, which contribute to the concept of the possible effects of candesartan, are presented.

Keywords: arterial hypertension, clinical guidelines, angiotensin II receptor blockers, candesartan

For citing: Gilyarevsky S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Zakharova G.Yu., Kuzmina I.M., Sinitina I.I. New targets and old therapies for arterial hypertension. *Meditinsky Sovet*. 2019; 5: 46-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-46-52>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Появление новых клинических рекомендаций всегда привлекает внимание врачей, особенно рекомендаций по тактике лечения больных с наиболее распространенными заболеваниями, к которым, несомненно, относится артериальная гипертензия (АГ). Принципиальное отличие новых клинических рекомендаций от предыдущих состоит в том, что у больных с АГ и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь у больных с коронарной болезнью сердца (КБС), во многих случаях обоснованным считается достижение более низкого по сравнению с принятым ранее целевого уровня артериального давления (АД), т. е. менее 130/80 мм рт. ст.

Несмотря на видимые различия новых европейских и американских рекомендаций по тактике лечения АГ [1, 2], нельзя не отметить, что оба варианта рекомендаций были разработаны прежде всего в связи с результатами исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [3]. В ходе выполнения этого исследования были получены данные о том, что у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие сахарного диабета и перенесенного инсульта, снижение систолического АД (САД) до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт. ст. приводит к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе интенсивного режима терапии (ИРТ).

Следует отметить, что, в соответствии с недавно опубликованными данными [4], наибольшие преимущества

от снижения АД до более низких целевых уровней будут иметь больные с наиболее высоким риском развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, т. е. прежде всего больные пожилого и старческого возраста. Результаты вторичного анализа данных участников исследования SPRINT [4] позволяют предположить, что только у больных с АГ и 10-летним риском развития осложнений ССЗ, достигающим 18,2% или более, будут отмечаться преимущества ИРТ, в то время как у больных с АГ и риском развития таких заболеваний менее 18,2% приемлемым в большинстве случаев будет стандартный режим антигипертензивной терапии (СРТ).

Очевидно, что увеличение числа больных, у которых будет обоснованным более выраженное снижение АД, становится основанием для обсуждения существующих подходов к антигипертензивной терапии, т. к., как указывалось ранее, среди больных, у которых можно добиться улучшения прогноза за счет более выраженного снижения АД, без сомнения, будут преобладать лица пожилого и старческого возраста, т. е. лица, у которых могут потребоваться особые подходы к подбору антигипертензивной терапии. С учетом результатов исследования SPRINT и результатов обсервационных исследований, включавших больных пожилого и старческого возраста, в т. ч. больных, имеющих признаки «хрупкости», тактика лечения АГ у больных такого возраста будет определяться двумя прямо противоположными тенденциями: с одной стороны, тенденцией к более выраженному снижению АД с целью улучшения прогноза (эффективность такой тактики была подтверждена в исследовании SPRINT), а с другой стороны, тенденцией к более осторожному снижению АД у больных пожилого возраста, особенно при наличии «хрупкости». Очевидно, что новые критерии эффективного и безопасного лечения больных с АГ могут обуславливать потребность в пересмотре подходов к выбору оптимальной антигипертензивной терапии.

В соответствии с новыми вариантами клинических рекомендаций по тактике лечения АГ [1, 2], препараты, относящиеся к 4 основным классам антигипертензивных средств (тиазидные диуретики, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), одинаково эффективны для снижения уровня АД и могут применяться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у широкого круга больных с АГ. Предпочтение препаратам какого-то определенного класса отдается только в случае наличия дополнительных показаний, как правило, обусловленных сопутствующим заболеванием (например, таких, как КБС или сердечная недостаточность (СН)).

Тем не менее можно предположить, что в современных условиях дополнительным критерием при выборе антигипертензивного средства может быть подтверждение в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) не только эффективности, но и безопасности у лиц, имеющих исходное САД менее 140 мм рт. ст. В связи с этим представляется обоснованным напоминание о доказательствах эффективности БРА кан-

десартана, для которого имеются соответствующие доказательные данные.

Следует отметить, что в целом число крупных успешных РКИ по оценке эффективности БРА относительно невелико. Очевидно, что среди препаратов, относящихся к такому классу, наиболее успешную «доказательную историю» имеет кандесартан. Эффективность применения кандесартана изучалась на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, начиная от предгипертензии у лиц с относительно низким риском развития осложнений ССЗ, у больных пожилого возраста с АГ и больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), причем как при сниженной, так и при сохраненной систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

РОЛЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У БОЛЬНЫХ С ПРЕДИПЕРТЕНИЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Эффекты приема кандесартана у больных с АГ или предгипертензией изучали в ходе выполнения 2 крупных РКИ: исследования TROPHY (TRial Of Preventing HYPertension) [5] и SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [6]. В первом из них эффекты приема кандесартана изучали у относительно молодых лиц с предгипертензией, а во втором – у больных с АГ пожилого возраста и высоким риском развития осложнений ССЗ. Таким образом, эффективность приема кандесартана изучена у лиц, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Цель многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TROPHY [5] состояла в проверке гипотезы о том, что у лиц с предгипертензией прием кандесартана по 16 мг/сут в течение 2 лет приведет к уменьшению частоты развития АГ на протяжении 2 лет после отмены препарата. Дополнительная задача заключалась в оценке частоты развития АГ в течение 2 лет на фоне приема кандесартана или плацебо. Исследование состояло из двух этапов, на первом из которых (проводившемся с применением двойного слепого метода) больные в течение 2 лет принимали либо активный препарат, либо плацебо, а затем, на втором этапе, все больные в течение 2 лет принимали плацебо; таким образом, общая продолжительность наблюдения достигала 4 лет.

В исследование были включены 809 участников в возрасте 30–65 лет, которые не применяли антигипертензивные препараты и у которых при первом посещении исследовательского центра уровень АД был ниже 160/100 мм рт. ст., а по данным 3 измерений средний уровень САД находился в диапазоне от 130 до 139 мм рт. ст. при диастолическом АД (ДАД) 89 мм рт. ст. и ниже, либо по данным такого измерения средний уровень САД был 139 мм рт. ст. или ниже при ДАД в диапазоне от 85 до 89 мм рт. ст. Больных рандомизированно распределяли в группы приема кандесартана (по 16 мг/сут; n = 409) или плацебо (n = 400). Эффективность применения кандесар-

тана по сравнению с плацебо оценивали с помощью основного показателя частоты развития АГ, которую определяли как первое появление одного из следующих признаков: средние уровни САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше, либо одновременное повышение САД или ДАД до этих уровней при измерении АД во время любых 3 посещений центра (необязательно последовательных) в течение 4 лет наблюдения; средние уровни САД 160 мм рт. ст. и выше или ДАД 100 мм рт. ст. и выше при измерении во время любого посещения центра в течение 4 лет наблюдения; выявление исследователем поражения органов-мишеней или появление других причин для начала лекарственной терапии; либо средний уровень САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше по данным измерения врачом в исследовательском центре через 48 мес. после рандомизации.

Следует отметить, что реальная частота развития АГ в течение первых 2 лет наблюдения оказалась выше предполагаемой. Частота развития АГ в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижалась через 2 и 4 года после рандомизации (в обоих случаях $p < 0,001$). Частота развития АГ в группе кандесартана и плацебо через 2 года составляла 13,6 и 40,4% соответственно (ОР = 0,34 при 95% ДИ от 0,25 до 0,44; $p < 0,001$), а через 4 года достигала 53,2 и 63,0% соответственно (ОР = 0,84 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; $p < 0,007$). В целом в течение всего периода исследования частота развития АГ в группе кандесартана была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР = 0,58 при 95% ДИ от 0,49 до 0,70; $p < 0,001$). Медиана продолжительности периода до развития АГ составила 2,2 года (при 95% ДИ от 2,0 до 2,5 года) в группе плацебо и 3,3 года (при 95% ДИ от 3,0 до 3,8 года) в группе кандесартана.

Об эффективности использования кандесартана свидетельствовал и такой показатель, как число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ). При оценке основного комбинированного показателя частоты развития АГ ЧБНЛ = 4 (т. е. для предотвращения развития АГ у одного больного кандесартан должны принимать в течение 2 лет 4 человека с предгипертонией).

Частота развития тяжелых заболеваний и побочных эффектов в течение первых 2 лет применения исследуемых препаратов оказалась низкой и сходной в обеих группах (3,5 и 5,9% в группе кандесартана и группе плацебо соответственно). Частота развития других заболеваний или симптомов также оказалась сходной в группе кандесартана и плацебо (88,9 и 88,5% соответственно). В течение первых 2 лет после рандомизации не было отмечено статистически значимых различий между группами и по лабораторным показателям. Таким образом, в течение 4 лет в отсутствие антигипертензивной терапии (группа плацебо) АГ I стадии развивалась примерно у 70% лиц с предгипертонией. Применение кандесартана при предгипертонии хорошо переносилось и приводило к снижению риска развития АГ.

Результаты исследования TROPHY теперь приобрели новое значение, т. к. исходный уровень АД у участников исследования соответствовал уровню, при котором, по мнению американских экспертов, следует диагностировать АГ, а также уровню, при котором европейские эксперты допускают назначение антигипертензивной терапии у больных с АГ и высоким риском осложнений ССЗ, в первую очередь у больных с КБС [1, 2].

РОЛЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Исследование SCOPE [6] было первым РКИ, в ходе которого оценивали эффективность применения антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста со слабовыраженной и умеренной АГ. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение антигипертензивной терапии, основанной на применении кандесартана, у пожилых больных со слабо или умеренно выраженной АГ приведет к снижению частоты развития осложнений ССЗ, а также повлияет на изменение когнитивных функций (КФ) и частоту развития деменции. Исследование было международным проспективным рандомизированным двойным слепым и плацебо-контролируемым. Оно было выполнено в период с 1997 по 2002 г., а средняя продолжительность наблюдения за больными достигала 3,7 года.

В 527 исследовательских центрах 15 стран в исследование были включены 4964 больных в возрасте от 70 до 89 лет с САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст. с оценкой по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) 24 балла и более. Больных распределяли в группу приема кандесартана в дозе 8–16 мг/сут или группу плацебо; при необходимости к антигипертензивной терапии добавлялись другие антигипертензивные препараты без использования слепого метода. Причем в группе контроля активная антигипертензивная терапия применялась у 84% больных. Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ (смерть от осложнений ССЗ, несмертельный инсульт и несмертельный ИМ), а также таких дополнительных показателей, как смертность от осложнений ССЗ; частота развития несмертельного и смертельного инсульта; частота развития несмертельного и смертельного ИМ; изменение когнитивных функций (КФ), оцениваемых по шкале MMSE; частота развития деменции.

В группе кандесартана и группе плацебо САД снизилось на 21,7 и 18,5 мм рт. ст. соответственно, а ДАД – на 10,8 и 9,2 мм рт. ст. соответственно. В группе кандесартана по сравнению с группой плацебо основной показатель частоты развития первого неблагоприятного клинического исхода снизился статистически незначимо на 10,9% ($p = 0,19$). Однако прием кандесартана по сравнению с плацебо сопровождался снижением частоты развития несмертельного инсульта на 27,8% ($p = 0,04$), а также

тенденцией к снижению частоты развития любых инсультов на 23,6% ($p = 0,056$). Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития ИМ и смерти от ССЗ. Среднее значение по анкете MMSE снизилось с 28,5 до 28,0 баллов в группе кандесартана и с 28,5 до 27,5 балла в группе плацебо ($p = 0,20$). Соотношение больных с выраженными когнитивными расстройствами или развившейся деменцией также не различалось в обеих группах.

Таким образом, авторами исследования был сделан вывод о том, что в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо несколько более выраженное снижение АД сопровождалось небольшим и статистически незначимым снижением основного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ, но статистически значимым снижением частоты развития несмертельного инсульта. На фоне эффективного снижения АД в целом отмечалось сохранение КФ.

Следует, однако, отметить, что статистическая мощность исследования, а также относительно небольшой период наблюдения ограничивают возможность оценить истинное влияние антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на динамику КФ у больных пожилого и старческого возраста.

В ходе выполнения исследования SCOPE в подгруппе больных с исходно сниженными КФ (оценка по шкале MMSE 24–28 баллов; $n = 2070$) прием кандесартана по сравнению с плацебо приводил к замедлению прогрессирования ухудшения КФ [7]. Оценка по шкале MMSE в группе кандесартана практически не изменялась (снижение на 0,04 балла), а в группе контроля снижалась на 0,53 балла при среднем различии между группами по такому показателю 0,49 балла (при 95% ДИ от 0,02 до 0,97; $p = 0,04$).

Следует напомнить результаты сетевого метаанализа [8], в ходе выполнения которого сравнивали влияние приема антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на КФ и частоту развития деменции у больных АГ, которые ранее не переносили острое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты сетевого метаанализа 17 РКИ, в целом включавших 13 734 больных, в ходе которого сравнивали влияние применения антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на КФ в целом, свидетельствовали о преимуществе применения БРА по сравнению с плацебо (стандартизованный размер эффекта $0,60 \pm 0,18$; $p = 0,02$); но такой эффект не отмечался ни для одного из препаратов, относящихся к другим классам. Данные, полученные при сравнении влияния антигипертензивных препаратов, относящихся ко всем классам, на КФ в целом, свидетельствовали о статистически значимо более высокой эффективности БРА по сравнению с препаратами, относящимися к другим классам, за исключением АК. Размер эффекта для БРА по влиянию на КФ в целом для сравнения с б-блокаторами достигал $0,67 \pm 0,18$ ($p = 0,01$), с диуретиками – $0,54 \pm 0,19$ ($p = 0,04$) и с ингибиторами АПФ – $0,47 \pm 0,17$ ($p = 0,04$).

Таким образом, результаты сетевого метаанализа свидетельствуют о том, что в целом применение антигипер-

тензивных препаратов приводит к замедлению прогрессирования когнитивных расстройств и профилактике деменции, а также позволяют предположить, что лекарственные средства, относящиеся к разным классам антигипертензивных препаратов, по-разному влияют на КФ и что прием БРА оказывает наиболее выраженное положительное влияние на КФ.

В настоящее время такие данные вновь обращают на себя внимание в связи с недавно опубликованными результатами исследования SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension), в котором оценивали ИРТ и СРТ на риск развития вероятной деменции и умеренных когнитивных расстройств (УКР) [9]. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что у амбулаторных взрослых больных с АГ применение ИРТ с целевым уровнем САД менее 120 мм рт. ст. по сравнению со СРТ с целевым уровнем САД менее 140 мм рт. ст. не приводило к статистически значимому снижению риска развития вероятной деменции, но сопровождалось снижением частоты развития УКР, т. е. расстройств, которые предшествуют развитию деменции. Частота развития УКР в группе ИРТ и группе СРТ достигала 14,6 и 18,3 случая на 1000 человеко-лет (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,69 до 0,95). Следует отметить, что вследствие раннего прекращения исследования и меньшего числа случаев развития деменции по сравнению с предполагаемым исследование могло иметь недостаточную для оценки частоты развития такого неблагоприятного исхода статистическую мощность. В любом случае такие данные позволяют по-новому взглянуть на выбор антигипертензивных препаратов, для которых есть данные о возможном дополнительном влиянии на КФ. В настоящее время продолжается РКИ CALIBREX study (NCT01984164; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984164>) по сравнительной оценке приема лизиноприла и кандесартана по влиянию на исполнительные функции у больных с АГ и УКР.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Одним из главных эффектов ИРТ по сравнению со СРТ в исследовании SPRINT [3] было статистически значимое снижение относительного риска госпитализаций по поводу СН на 38%. В связи с этим при выборе антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста может быть обоснованным использование препарата, эффективность которого была подтверждена у широкого круга больных с СН. В таком случае можно предположить, что при лечении больных с АГ за счет использования препаратов, эффективных для лечения СН, можно получить дополнительные преимущества по влиянию на риск развития такого исхода. Следует напомнить, что применение даже дигидропиридиновых антагонистов кальция в целом менее эффективно для профилактики развития СН у больных с АГ.

Для уточнения роли БРА в лечении больных с ХСН, имевших разные характеристики, была выполнена программа CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme), состоявшая из трех независимых исследований: CHARM Alternative, CHARM Added и CHARM Preserved [10, 11]. Данное исследование было международным многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым; продолжительность наблюдения составляла не менее 2 лет. Цель исследования состояла в оценке эффективности применения кандесартана у широкого круга больных с ХСН.

В 618 медицинских центрах 26 стран в программу CHARM был включен 7601 больной с низкими значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) и непереносимостью ингибиторов АПФ (CHARM-Alternative; 2028 больных, из них 50% – с АГ; 32% – женщины); с низкой ФВ ЛЖ, получающие ингибитор АПФ (CHARM-Added; 2548 больных, из них 48% – с АГ; 21% – женщины); с сохраненной ФВ ЛЖ, не получающие ингибитор АПФ (CHARM-Preserved; 3025 больных, из них 64% – с АГ; 40% – женщины).

Эффективность приема кандесартана по сравнению с плацебо в программе CHARM в целом оценивали по основному показателю общей смертности, а в каждом из трех независимых исследований – с помощью комбинированного показателя смертности от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления клинических проявлений ХСН.

Результаты анализа обобщенных данных, полученных в ходе всех трех исследований, свидетельствовали о тенденции к снижению общей смертности в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (общая смертность достигала 23 и 25% соответственно (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,83 до 1,00; $p = 0,055$; стандартизованное ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; $p = 0,032$). В исследовании CHARM-Alternative в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение ОР смерти от ССЗ или госпитализации по поводу усиления симптомов ХСН на 23% ($p = 0,0004$). При оценке этого комбинированного показателя неблагоприятных клинических исходов ЧБНЛ = 14 (т.е. для предотвращения одного случая смерти или госпитализации по поводу усиления симптомов ХСН кандесартан следует назначать 14 больным в течение 33,7 мес.). В исследовании CHARM-Added применение кандесартана по сравнению с плацебо статистически значимо снижало основной комбинированный показатель неблагоприятных клинических исходов (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p = 0,011$), а также смертность от ССЗ (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,98; $p = 0,029$). В исследовании CHARM-Preserved выявлена тенденция к снижению основного комбинированного показателя в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,03; $p = 0,118$).

На основании полученных результатов в целом были сделаны следующие выводы: применение кандесартана хорошо переносится больными и статистически значимо снижает смертность от ССЗ, а также частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН. Результаты

исследования CHARM-Preserved свидетельствовали о том, что у больных с клиническими проявлениями ХСН и ФВ ЛЖ более 40% применение кандесартана в умеренной степени снижает частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН. По мнению некоторых специалистов, исследование CHARM было последним исследованием, в котором БРА сравнивают с плацебо [12].

Данные, полученные в ходе выполнения исследования CHARM-Alternative, подтвердили достаточно высокую безопасность применения БРА (среди 39 больных, которые не могли принимать ингибиторы АПФ из-за развития ангионевротического отека, зафиксирован только один случай возникновения этого осложнения на фоне терапии кандесартаном).

Таким образом, результаты программы CHARM существенно повлияли на тактику лечения больных с ХСН и способствовали уточнению роли БРА в лечении широкого круга больных с ХСН.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАНДЕСАРТАНА, КОТОРЫЕ МОГУТ ОБУСЛОВЛИВАТЬ ЕГО ВЫСОКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БРА не изменяют в целом количество циркулирующего ангиотензина II, но в первую очередь подавляют связывание ангиотензина II с рецепторами ангиотензина II 1-го типа [13]. Препараты, относящиеся к классу БРА, различаются по характеристикам связывания с рецептором. Связывание с рецептором может быть обратимым и необратимым в зависимости от смещения кривой концентрация ангиотензина II – ответная реакция вправо. При обратимом антагонизме БРА не изменяется максимальная ответная реакция на введение ангиотензина II, при необратимом антагонизме такая ответная реакция снижается. Следовательно, необратимое связывание нельзя нивелировать за счет увеличения концентрации ангиотензина II [14]. Необратимый антагонизм кандесартана связывают с наличием в его составе карбоксильной группы в положении 7 бензимидазольного кольца. Показатель селективности к рецепторам ангиотензина 1-го типа у кандесартана составляет более 10 000:1, что существенно превышает таковую у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1).

Указанные различия в свойствах БРА проявлялись в ходе выполнения серии экспериментальных исследований с изолированными препаратами сосудов [15]. В одной из таких серий, например, участки аорты кроликов в виде полосок предварительно помещали в раствор, содержащий кандесартан, ирбесартан, лозартан и EXP3174 в различных концентрациях, а затем оценивали ответную реакцию на введение возрастающих концентраций ангиотензина II. Воздействие кандесартана обуславливало прогрессирующее снижение ответной реакции на ангиотензин II, причем при предварительном помещении препарата в раствор кандесартана с концентрацией 1 нмоль/л обуславливало полное подавление ответной реакции на ангиотензин II. Воздействие ирбесартана и EXP3174 приводило к существенно менее

выраженной ответной реакции после добавления ангиотензина II в максимальной концентрации, в то время как после воздействия лозартана ответная реакция отсутствовала после введения ангиотензина II в концентрации до 100 нмоль/л.

Более того, недавно в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных было отмечено положительное влияние применения кандесартана по сравнению с контролем на нарушение КФ, которые были обусловлены воздействием электромагнитного излучения [16], а также на выраженность снижения КФ, обусловленных возрастом [17].

Таким образом, можно предполагать, что механизмы, определяющие преимущества применения кандесартана, которые были отмечены в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, могли, по крайней мере отчасти, влиять на клиническую эффективность приема кандесартана в ходе выполнения клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость снижения АД до более низких целевых уровней у достаточно широкого круга больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ обуславливает потребность в применении наиболее безопасных антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью. Приведенные в статье данные об эффективности и безопасности применения кандесартана позволяют считать, что кандесартан продолжает занимать важное место как среди препаратов, относящихся к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы, так и в целом среди антигипертензивных средств. Клинически значимыми преимуществами кандесартана, подтвержденными в ходе выполнения РКИ, можно считать большую продолжительность антигипертензивного действия, защитное влияние на сердце и сосуды, высокую безопасность и хорошую переносимость.



Поступила/Received 13.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. 2017.
- SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
- Phillips R.A., Xu J., Peterson L.E. et al. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-1610. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.074.
- Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-1697.
- Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-886.
- Skoog I., Lithell H., Hansson L. 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;18:1052-1059.
- Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31:1073-1082.
- The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553-561. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
- McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M. et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(3):261-270.
- Swedberg K., Pfeffer M., Granger C. et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): Rationale and design. *J Cardiac Failure*. 1999;5:276-282.
- Pool-Wilson P. Official critique: CHARM results «Do not disappoint». Available at: www.medscape.com.
- Cernes R., Mashavi M., Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:749-759. doi: 10.2147/VHRM.S22591.
- Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302:237-243.
- Morsing P., Adler G., Brandt-Eliasson U. et al. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension*. 1999;33:1406-1413.
- Nasser M., Chedid P., Salami A. et al. Dataset on significant role of Candesartan on cognitive functions in rats having memory impairment induced by electromagnetic waves. *Data Brief*. 2018 Nov 26;21:2390-2394. doi: 10.1016/j.dib.2018.11.106. eCollection 2018 Dec.
- Trofimiuk E., Wielgat P., Braszko J.J. Candesartan, angiotensin II type 1 receptor blocker is able to relieve age-related cognitive impairment. *Pharmacol Rep*. 2018;70:87-92. doi: 10.1016/j.pharep.2017.07.016.

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК и ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

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

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

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Приверженность к приему препаратов

КАК ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.А. НАПАЛКОВ, А.А. СОКОЛОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский универси-

тет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: dminap@mail.ru

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-62-22

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются подходы к улучшению приверженности лечению антигипертензивными препаратами и статинами на основании отечественного и зарубежного опыта, в частности с помощью подходов, предложенных в обновленных в 2018 г. рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ESC). Предлагается рассмотреть несколько уровней для улучшения приверженности: уровень врача, уровень пациента, уровень назначаемых лекарств и уровень системы здравоохранения. Реализация принципа уменьшения числа таблеток для лечения артериальной гипертензии может реализовываться с помощью более широкого использования фиксированных комбинаций, в частности лизиноприла и индапамида пролонгированного действия либо лизиноприла и амлодипина на 1-м этапе подбора лечения. На 2-м этапе можно использовать тройную фиксированную комбинацию лизиноприла, амлодипина и индапамида пролонгированного действия, сохраняя таким образом преемственность начатой терапии. У пациентов с сопутствующей дислипидемией авторы предлагают обратить внимание на фиксированную комбинацию, включающую в себя лизиноприл, амлодипин и розувастатин, улучшающую также приверженность терапии статинами.

Ключевые слова: приверженность, комплаенс, артериальная гипертензия, дислипидемия, лизиноприл, индапамид пролонгированного действия, амлодипин, розувастатин

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А. Приверженность к приему препаратов как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет.* 2019; 5: 54-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-54-59>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adherence to taking medicines

AS A BASIS FOR PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Dmitry A. NAPALKOV, Anastasiya A. SOKOLOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, bldg. 1

Author credentials:

Napalkov Dmitry Aleksandrovich – MD, PhD, Professor of Chair of Faculty Therapy №1 Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University);

tel.: +7 (499) 248-62-22;
e-mail: dminap@mail.ru

Sokolova Anastasiya Andreevna – MD, PhD, assistant professor of Chair of Faculty Therapy №1 of Federal State Autonomous Educational Institution of

Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22;
e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

ABSTRACT

The article discusses approaches to improving adherence to treatment with antihypertensive drugs and statins based on domestic and foreign experience, in particular, with the help of approaches proposed in the recommendations of the European Society of Cardiologists on Diagnostics and Treatment of Arterial Hypertension (ESC), updated in 2018. It is proposed to consider several levels to improve adherence: the level of the physician, the patient's level, the level of prescription and the level of the healthcare system. The implementation of the principle of reducing the number of pills for the treatment of arterial hypertension can be achieved through the increased use of fixed combinations, such as lisinopril and prolonged action indapamide or lisinopril and amlodipine at the 1st stage of treatment selection. In the 2nd stage, a triple fixed combination of lisinopril,

amlodipine and prolonged action indapamide can be used, thus maintaining the continuity of the therapy initiated. In patients with concomitant dyslipidemia, the authors suggest a fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin, which also improves adherence to statin therapy.

Keywords: adherence, compliance, arterial hypertension, dyslipidemia, lisinopril, prolonged action indapamide, amlodipine, rosuvastatin

For citing: Napalkov D.A., Sokolova A.A. Adherence to taking medicines as a basis for prevention of cardiovascular diseases. *Meditinsky Sovet*. 2019; 5: 54-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-54-59>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия уже давно являются двумя общепризнанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, а также прогрессирования сердечно-сосудистого континуума в сторону хронической сердечной недостаточности. По данным исследования ЭССЕ-РФ, каждый второй житель России (44%) в возрасте 25–64 лет имеет повышенное артериальное давление (АД). Но в то же время статистика контроля уровня АД на целевых уровнях по-прежнему удручает: от общего числа пациентов с АГ около 73% знают о наличии у себя такой проблемы, 51% постоянно принимают антигипертензивные препараты и только 23% поддерживают АД на целевом уровне [1]. Такие низкие показатели связаны не только с непониманием важности постоянного контроля АД пациентами (иногда вследствие отсутствия мотивирующих бесед с врачом на эту тему, иногда – в силу недостаточного внимания самих пациентов к своему здоровью). Отчасти в этом виновата инертность врачей, не считающих своей задачей стремиться к более низким цифрам АД, а с другой стороны, назначение ими излишне большого числа препаратов ради более интенсивного снижения давления. Очень демонстративное исследование было опубликовано в 2014 г. в журнале *Heart*: с увеличением числа антигипертензивных препаратов в геометрической прогрессии снижается соблюдение режима назначенной терапии: 1 антигипертензивный препарат правильно способны принимать практически все пациенты, 2 препарата – только 84,6%, 3 – 70,6%, 4 – 60,9%, 5 – 58,3%; 6 – только 44,4% и, наконец, при приеме 7 препаратов для снижения АД эта схема четко не соблюдается уже никогда [2]. Мы, конечно же, в повседневной практике редко сталкиваемся с необходимостью назначения 5 и более антигипертензивных средств, но 2–4 препарата – это обычная ситуация для амбулаторной и стационарной практики в России и за рубежом.

ИЗМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ 2018 г., КАСАЮЩИЕСЯ СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ

В обновленных в 2018 г. Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [3] был существенно рас-

ширен и дополнен раздел по улучшению приверженности. Обращено внимание, что несоблюдение режима приема препаратов пациентами является одной из самых частых причин недостижения целевых цифр АД. Доказанным фактом является взаимосвязь между низкой приверженностью антигипертензивной терапии и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4–5]. Европейские эксперты также обращают внимание на тот факт, что уже спустя полгода после начала лечения более трети, а через год – около половины пациентов видоизменяют (чаще всего в сторону уменьшения числа) назначенные им схемы терапии [6].

В рекомендациях определены возможности улучшения приверженности принимаемым антигипертензивным препаратам на различных уровнях (уровень врача, уровень пациента, уровень назначаемых лекарств, уровень системы здравоохранения), которые суммированы в таблице.

● **Таблица.** Стратегии улучшения приверженности лечения у пациентов с АГ на различных уровнях медицинской помощи (адаптировано для реалий Российской Федерации)

● **Table.** Strategies to improve adherence to treatment in AH patients at different levels of care (adapted to the realities of the Russian Federation)

Уровень врача	- Четкое и понятное информирование пациента в ходе беседы о рисках, связанных с АГ, и о необходимости проводимой терапии, включая немедикаментозные подходы и медикаментозную стратегию на основе фиксированных комбинаций - Моральная поддержка пациента - Обсуждение с пациентом его достижений в ходе лечения - Выявление и поиск путей преодоления проблем, мешающих улучшению приверженности терапии
Уровень пациента	- Самоконтроль АД - Использование устройств, напоминающих о необходимости приема препаратов - Вовлечение в процесс лечения и поддержки членов семьи пациента
Уровень назначенных препаратов	- Упрощение режима терапии с использованием фиксированных комбинаций - Упаковки, разрисованные под календарные дни приема препарата
Уровень системы здравоохранения	Развитие телемедицины с возможностью дистанционного мониторинга лечения

Улучшение приверженности лечению АГ послужило причиной модификации и представлению четкого алгоритма назначения антигипертензивной терапии большинству пациентов с неосложненной АГ, включающей в себя комбинацию ингибитора АПФ (иАПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) с тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком или антагонистом кальция. Главной особенностью нового подхода является фокус на максимальное упрощение режима приема препаратов: преимущество фиксированных комбинаций, позволяющее на 1-м и 2-м этапе лечения назначить пациенту всего 1 таблетку, но содержащую 2–3 действующих компонента. Монотерапия остается уделом лечения пациентов с 1-й степенью повышения АД и низкого сердечно-сосудистого риска, а также очень пожилых пациентов с АГ (рис. 1).

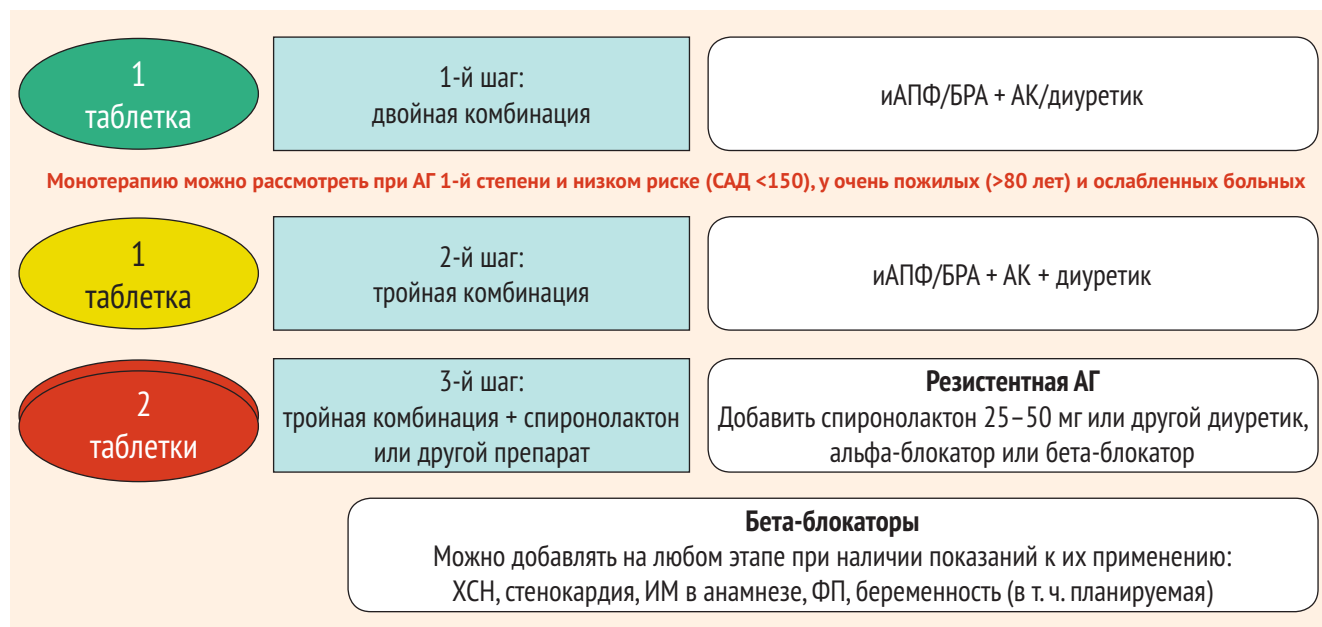
ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ «2 в 1» И «3 в 1» ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ: ВОПРОС ПРЕЕМСТВЕННОСТИ

На фармацевтическом рынке РФ имеется много фиксированных комбинаций (ФК), однако применить на практике схему, предложенную европейскими экспертами, не так-то просто. 1-й шаг в терапии (блокатор РАС + тиазид/антагонист кальция) можно сделать достаточно легко, но сохранить преемственность в лечении и при необходимости 2-го шага не добавлять лишнюю таблетку, назначив ФК из 3 антигипертензивных средств в «одном флаконе», при этом не меняя терапии, подобранной ранее, становится уже задачей посложнее. В этом плане полное соответствие современной антигипертензивной стратегии лечения пациентов с АГ нам может позволить кардиологический портфель компании «Гедеон-Рихтер». В качестве 1-го шага можно рассмотреть назначение пациентам ФК лизино-

прил + амлодипин (иАПФ+АК; препарат Экватор®) или лизиноприл + индапамид замедленного высвобождения (иАПФ + тиазидоподобный диуретик; препарат Диротон® Плюс); на 2-м этапе подбора терапии можно использовать тройную ФК лизиноприл + индапамид замедленного высвобождения + амлодипин (иАПФ + тиазидоподобный диуретик + антагонист кальция; препарат Эквапресс®). Таким образом, схема лечения данными препаратами на первых двух шагах подбора антигипертензивной терапии может выглядеть следующим образом (рис. 2).

Как видно из таблицы 1, использование фиксированных комбинаций в лечении пациентов с АГ – это универсальный подход для улучшения приверженности, позволяющий врачу и таблетке действовать в этом плане содружественно. В зарубежных источниках довольно часто подсчитываются экономические последствия низкой приверженности терапии АГ, однако эти цифры, выраженные в миллиардах долларов или евро, с трудом воспринимаются в России: слишком они удаленные и абстрактные для нашей страны. В этой связи хочется процитировать одно из наиболее значимых и важных исследований по фармако-экономической оценке неприверженности антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, выполненного А.В. Концевой и соавт. в 2015 г. [7]. Анализ, проведенный на более чем 1500 кардиологических пациентов г. Москвы, показал, что чаще всего причиной госпитализации пациентов с АГ являются проблемы, связанные с кризовым повышением АД, что отмечается почти у половины пациентов, не достигающих целевых цифр АД. Наличие таких «внеплановых» повышений АД приводит к почти 2-кратному повышению средств на лечение подобных пациентов (с 12 671 руб. на пациента за полгода до 22 070 руб. на пациента за полгода). Также в работе было обращено внимание на то, что отсутствие преемственности между назна-

- **Рисунок 1.** Схема лечения неосложненной АГ в соответствии с рекомендациями ESC 2018 г. [3]
- **Figure 1.** Treatment regimen for uncomplicated AH treatment in accordance with ESC 2018 recommendations [3]



Фиксированная комбинация
для лечения любой формы
неконтролируемой АГ¹

Три формы выпуска.
Легкий подбор дозы
для каждого пациента¹

Обеспечивает достижение
**целевого уровня АД
и кардиопротективного
эффекта** благодаря синергии
амлодипина, индапамида
и лизиноприла¹



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквапресс.



ЭКВАПРЕСС
амлодипин+индапамид+лизиноприл

**МОЙ СЕРДЕЧНЫЙ
ДРУГ**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАПРЕСС

Регистрационный номер: ЛП-004622 от 26.12.2017. Торговое наименование: Эквапресс (Ekvapress). Группировочное наименование: амлодипин + индапамид + лизиноприл (amlodipine + indapamide + lisinopril).

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: C09BX. Форма выпуска: капсулы с модифицированным высвобождением, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; повышенная чувствительность к индапамиду или другим компонентам препарата; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.); наследственный или идиопатический ангионевротический отёк; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени; гипокалиемия; гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка, гемодинамически значимый митральный стеноз; гемодина-

мически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; шок (включая кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); беременность и грудное вскармливание; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы: Препарат Эквапресс принимается внутрь, независимо от приема пищи, 1 капсула в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза 1 капсула.

Побочное действие: ожидающиеся при одновременном применении амлодипина, индапамида и лизиноприла: головокружение, головная боль, сонливость, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД, кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость. С другими возможными побочными эффектами вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения: при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Реклама



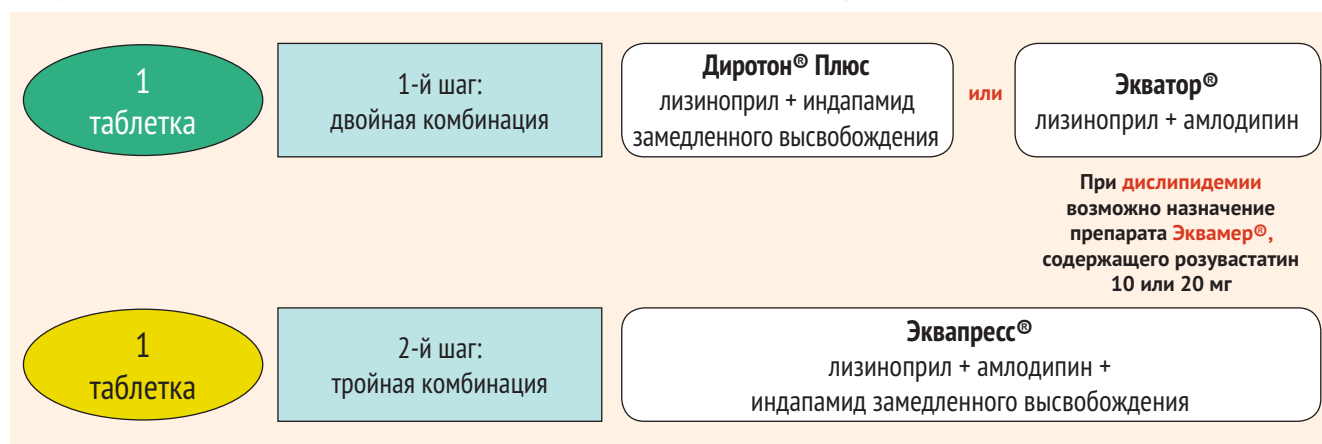
ГЕДЕОН РИХТЕР

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

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических работников.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией
по медицинскому применению препарата.
Регистрационное удостоверение ЛП-004622 от 26.12.2017

- **Рисунок 2.** Антигипертензивная терапия с помощью фиксированных комбинаций на первых двух этапах подбора лечения
 ● **Figure 2.** Antihypertensive therapy with fixed combinations in the first two stages of treatment selection



чениями, сделанными кардиологами и терапевтами («разбивка» фиксированных комбинаций на составляющие, отмена «лишних» препаратов после вновь проведенной консультации), приводит к повышению стоимости лечения пациентов почти в 2 раза – с 9 824 руб. на пациента за полгода при сохранении схемы до 17 299 руб. на пациента за полгода при отмене или изменении схемы лечения.

Таким образом, помимо мотивационной работы с пациентами, на которую в амбулаторных условиях порой объективно не хватает времени, одним из успешных вариантов решения проблемы низкой приверженности является упрощение схем терапии и максимально широкое применение фиксированных комбинаций с их преимуществом, а не хаотичной заменой при недостижении целевых цифр АД.

УЛУЧШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДИСЛИПИДЕМИИ НА 1-М ЭТАПЕ ПОДБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Проблема приверженности к гиполлипидемической терапии также широко обсуждается научной общественностью. По данным телефонного опроса 730 пациентов, которые на протяжении последних 8 лет должны были получать статины, 61% из опрошенных признали, что они либо нерегулярно принимали препараты, либо делали перерывы в лечении, либо давно прекратили прием статинов. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были названы желание бороться с высоким уровнем холестерина с помощью диеты и «нелюбовь» к статинам в принципе. Среди причин у пациентов, отмечавших периодические пропуски в приеме лекарств, на первом месте (9%) оказалась забывчивость. Было обращено внимание на достоверную корреляцию между первым сердечно-сосудистым событием и низкой приверженностью к приему статинов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [8].

Одним из механизмов преодоления забывчивости является так называемая принудительная привержен-

ность статинам, которая стала реализовываться в фиксированных комбинациях, в которых статин по умолчанию находится среди других действующих веществ (чаще всего антигипертензивных), и пациент, принимая препараты для снижения АД, автоматически принимает и статин. Данный принцип заложен в препарате Эквамер®, являющемся фиксированной комбинацией препаратов лизиноприл, амлодипин и розувастатин с возможностью индивидуального подбора дозы. Эквамер был включен в Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза в 2017 г. как единственная в мире фиксированная комбинация розувастатина и двух антигипертензивных препаратов первого ряда [9].

Исследование ТРИУМВИРАТ (главный исследователь – проф. Ю.А. Карпов) позволило оценить применение препарата Эквамер в условиях реальной амбулаторной практики в 31 регионе Российской Федерации у 1165 пациентов с АГ и дислипидемией. На фоне смены предшествующей терапии с отдельным назначением препаратов за 3 месяца наблюдения произошло достоверное снижение не только уровня систолического и диастолического АД (на 35 и 17 мм рт.ст. соответственно), но и уровня общего холестерина (на 34%) и ЛНП (на 50%). При этом не было отмечено тенденций к увеличению гликемии крови и уровня гликозилированного гемоглобина [10]. Таким образом, ФК препарата Эквамер может эффективно использоваться уже на первом этапе подбора лечения пациентам с АГ, имеющим сопутствующую дислипидемию (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не все в улучшении прогноза пациента, имеющего факторы сердечно-сосудистого риска, зависит от врача. Тем не менее клиницист должен помнить о современных тенденциях в развитии медицины, упрощении схем лечения и максимально возможном использовании фиксированных комбинаций, позволяющих улучшать не только приверженность, но и долгосрочный прогноз пациентов.



Поступила/Received 02.02.2019

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. [Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Konrady A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V. on behalf of the participants of the ECVD-RF study. *Cardiovascular therapy and prevention [Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika]*. 2014;13(4):4-14.] (In Russ).
2. Tomaszewski M., White C., Patel P., Masca N., Damani R., Hepworth J., Samani N.J., Gupta P., Madira W., Stanley A., Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-861. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of ESC and ESH. *Eur Heart J*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Corrao G., Parodi A., Nicotra F., Zambon A., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29:610-618. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
5. Burnier M., Wuerzner G., Struijker-Boudier H., Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):218-225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687.
6. Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882-887. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
7. Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):8-17. [Kontsevaya A.V., Romanenko T.S., Vygodin V.A., Fitilev S.B. Pharmacoepidemiology and effectiveness of antihypertensive therapy in the real practice of a specialized cardiological institution. *Rational pharmacotherapy in cardiology [Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii]*. 2015;11(1):8-17.] (In Russ).
8. Fung V., Graetz I., Reed M., Jaffe M.G. Patient-reported adherence to statin therapy, barriers to adherence, and perceptions of cardiovascular risk. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0191817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191817>.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5-22. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. Russian Recommendations VI revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia [Ateroskleroz i dislipidemii]*. 2017;3:5-22.] (In Russ).
10. Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липид-снижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10-15. [Karpov Yu.A. TRIUMVIRAT: reduction of the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension using a three-component combination of anti-hypertensive and lipid-reducing drugs. *Cardiology [Kardiologiya]*. 2015;55(9):10-15.] (In Russ).

Антикоагулянтная терапия и компоненты метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий

В РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А. ИОНИН^{1,2}, Е.Ю. ПЕТРИЩЕВА¹, Д.С. СКУРИДИН¹, О.И. БЛИЗНЮК¹, А.А. ИВАНОВА¹, А.Г. ФИЛАТОВА¹, МА И², Е.Л. ЗАСЛАВСКАЯ¹, Е.И. БАРАНОВА^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Информация об авторах:

Ионин Валерий Александрович – к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(921) 372-76-84; e-mail: ionin.va@gmail.com

Петрищева Елена Юрьевна – клинический ординатор клиники терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7(921) 440-53-40; e-mail: elenasopilova@mail.ru

Скуридин Даниил Сергеевич – клинический ординатор клиники терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

+7(911) 824-16-23;

e-mail: skyreadin@gmail.com

Близнюк Ольга Игоревна – студентка 4-го курса лечебного факультета кафедры терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7(911) 777-73-85; e-mail: olyarus_b.o.i@mail.ru

Иванова Анна Андреевна – студентка 6-го курса лечебного факультета кафедры терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7(921) 874-16-96; e-mail: an_1001_1001@mail.ru

Филатова Алина Евгеньевна – студентка 6-го курса лечебного факультета кафедры терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7(950) 020-16-04; e-mail: filat.alina2010@yandex.ru

Ма И – к.м.н., научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(981) 911-84-06; e-mail: mayi2908@yandex.ru

Заславская Екатерина Леонидовна – ассистент кафедры терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7(921) 923-84-97; e-mail: memlikster@gmail.com

Баранова Елена Ивановна – д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга, директор Института сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(921) 942-34-23; e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установить распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов, госпитализированных в терапевтическое и кардиологическое отделения стационара г. Санкт-Петербурга, и проанализировать распространенность числа компонентов метаболического синдрома (МС) у больных с ФП и антикоагулянтную терапию (АКТ), назначенную на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар. Выполнен ретроспективный анализ 1760 историй болезней пациентов, госпитализированных в терапевтическое и кардиологическое отделения клиники терапии факультетской ПСПбГМУ имени И.П. Павлова за 2017 г. Установлено, что ФП встречалась у 16,5% (286) пациентов, госпитализированных в 2017 г. Среди причин ФП у пациентов проанализировано число компонентов МС: 0–2,1% (6), 1–4,5% (13), 2–19,2% (55), 3–34,3% (98), 4–31,5% (90), 5–8,4% (24), таким образом, МС при наличии 3 и более компонентов установлен у 74,1% (212) обследованных в 2017 г. АКТ на момент госпитализации получали 58,7% (168) и не получали 41,3% (118). При ретроспективном анализе данных установлено 32,9% больных с ФП, которые не получали АКТ на догоспитальном этапе, не имея противопоказаний к назначению. Среди пациентов, получающих АКТ на момент госпитализации, в 2 раза чаще назначались прямые оральные антикоагулянты, чем варфарин (69% и 31%, $p = 0,01$).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, антикоагулянтная терапия

Anticoagulant therapy and components of the metabolic syndrome in patients with atrial fibrillation

IN REAL OUTPATIENT CLINICAL PRACTICE

Valery A. IONIN^{1,2}, Elena Yu. PETRISCHEVA¹, Daniil S. SKURIDIN¹, Olga I. BLIZNYUK¹, Anna A. IVANOVA¹, Alina G. FILATOVA¹, Ma I², Ekaterina L. ZASLAVSKAYA¹, Elena I. BARANOVA^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: 197022, Russia, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6-8

² Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

Author credentials:

Ionin Valery Aleksandrovich – Dr. of Sci.(Med.), Assistant of Lang Chair of Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Researcher Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(921) 372-76-84; e-mail: ionin.va@mail.ru

Petrishcheva Elena Yurievna – Resident Medical Practitioner of Lang Clinic of Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; +7 (921) 440-53-40; e-mail: elenasopilova@gmail.ru

Skuridin Daniil Sergeevich – Resident Medical Practitioner of Lang Clinic of Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; +7 (911) 824-16-23; e-mail: skureadin@gmail.com

Bliznyuk Olga Igorevna – a fourth year student of Lang Chair of Intermediate Level

Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; +7 (911) 777-73-85; e-mail: olyarus_b.o.i@mail.ru

Ivanova Anna Andreevna – a sixth year student of Lang Chair of Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; +7 (921) 874-16-96; e-mail: an_1001_1001@mail.ru

Filatova Alina Evgenievna – a sixth year student of Lang Chair of Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of

Russian Federation; +7 (950) 020-16-04; e-mail: filat.alina2010@yandex.ru

Ma I. – Cand. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(981) 911-84-06; e-mail: mayi2908@yandex.ru

Zaslavskaya Ekaterina Leonidovna – Assistant Professor of Lang Chair of Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; +7 (921) 923-84-97; e-mail: memlikster@gmail.com

Baranova Elena Ivanovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Lang Chair of Intermediate Level Therapy, Director of Cardiovascular Disease Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Metabolic Syndrome Research Laboratory, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(921) 942-34-23; e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients hospitalized in the therapeutic and cardiology departments of the St. Petersburg hospital, and to analyze the prevalence of the number of components of the metabolic syndrome (MS) in patients with AF and anticoagulant therapy (ACT) assigned to outpatient stage to hospitalization. A retrospective analysis of 1760 case histories of patients hospitalized in the therapeutic and cardiology departments of the Therapy Clinic of the Faculty of Pavlov State Medical University named after IP Pavlov for 2017 was performed. It was established that AF was found in 16.5% (286) patients hospitalized in 2017. Among the causes of AF in patients, the number of components of MS was analyzed: 0 – 2.1% (6), 1 – 4.5% (13), 2 – 19.2% (55), 3 – 34.3% (98), 4 – 31.5% (90), 5 – 8.4% (24), thus MS with 3 or more components installed in 74.1% (212) surveyed in 2017. 58.7% (168) received ACT at the time of hospitalization, and 41.3% did not receive it (118). In 32.9% of patients with AF did not receive anticoagulant therapy at the prehospital stage, with no contraindications for administration. Among patients receiving ACT at the time of hospitalization, direct oral anticoagulants were prescribed 2 times more often than warfarin (69% and 31%, p = 0,01).

Keywords: atrial fibrillation, metabolic syndrome, anticoagulant therapy

For citing: Ionin V.A., Petrishcheva E.Yu., Skuridin D.S., Bliznyuk O.I., Ivanova A.A., Filatova A.G., I Ma, Zaslavskaya E.L., Baranova E.I. Anticoagulant therapy and components of the metabolic syndrome in patients with atrial fibrillation in real outpatient clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 60-63. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-60-63>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных аритмий, которая по праву считается эпидемией XXI века. Ряд исследований показали, что ФП является независимым фактором уменьшения продолжительности жизни, риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности и других осложнений [1]. Распространенность ФП среди взрослого населения составляет в среднем 0,4–2%. По данным Global Burden of Disease Study, в мире около 33,5 млн человек страдает ФП [2]. За последние десятилетия отмечен существенный рост распространенности данного нарушения ритма. Несмотря на значимость ФП, изучению распространенности данной аритмии посвящено всего лишь несколько крупных исследований. Так, в метаанализе популяционных исследований, посвященных распространенности ФП в 21 регионе в период с 1980 по 2010 г., выполненном в рамках Глобального исследования бремени болезней, проведена оценка глобальной/региональной распространенности, заболеваемости, а также структуры заболеваний, связанных с ФП, и смертности от этой патологии. Данные метаанализа свидетельствуют о прогрессивном увеличении заболеваемости, распространенности и смертности, связанных с ФП, в период с 1990 по 2010 г. Смертность, связанная с ФП, была выше у женщин и увеличилась в 2 раза и в 1,9 раза у мужчин и женщин, соответственно, с 1990 по 2010 г. [3]. В Российской Федерации эпидемиология ФП была изучена сотрудниками Северного государственного университета г. Архангельска. По данным Е.В. Сердечной, за период с 1980 по 2004 г. встречаемость ФП возросла. Установлено, что среди случаев впервые возникшей ФП достоверно увеличилась доля больных с артериальной гипертензией (АГ) – с 58,8% (1980–1984) до 73,4% (2000–2004), идиопатической формой ФП – с 9,5 до 24,4%, сахарным диабетом (СД) – с 3,4 до 9%. В то же время достоверно уменьшилась доля больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) – с 78,4 до 67,9%, ревматическими пороками сердца – с 7,4 до 3,5%, острым инфарктом миокарда, осложненным ФП, – с 23,0 до 14,4% [4]. Предикторами развития ФП являются сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), пороки сердца, кардиомиопатии и др. [5]. Вместе с тем многочисленные некардиальные факторы также способствуют развитию ФП: хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ожирение [6]. Установлено, что риск развития ФП значительно выше у людей с ожирением и метаболическим синдромом (МС) [7,8]. Распространенность ожирения и МС в российской популяции чрезвычайно высока, хотя бы один компонент МС встречается у 80%. В среднем по результатам многочисленных исследований, направленных на выявление МС, его распространенность составила 21,4% (IDF-2005), 18,8% (АТР-III 2005), 23,9% (IIS-2009), 18,4% (КРЭ) [9]. Данных о причинах ФП и особенностях назначаемой антикоагулянтной терапии (АКТ)

в реальной амбулаторной клинической практике в российской популяции представлено мало. В связи с чем целями данного исследования стали определение частоты встречаемости ФП и ее этиологических причин, в том числе распространенность метаболического синдрома (МС) и его компонентов, и причины госпитализации, а также анализ антикоагулянтной терапии (АКТ), назначенной на амбулаторном этапе до госпитализации в 2017 г. у пациентов терапевтической клиники медицинского университета г. Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ 1760 историй болезней пациентов, госпитализированных в 2017 году в терапевтическое и кардиологическое отделения клиники терапии факультетской имени Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ имени И.П. Павлова. Все данные внесены в единую базу. Компоненты МС оценивались согласно критериям IDF (2005). Все полученные результаты исследования вносились в оригинальную базу данных MS excel. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного анализа ФП встречалась у 16,5% (286) пациентов, госпитализированных в 2017 г. Клапанная форма ФП, включавшая протезирование механическим клапаном и митрального стеноза средней и тяжелой степени, встречалась у 2,8% (8), неклапанная форма ФП – у 97,2% (278). Средний возраст пациентов с ФП составил $68,1 \pm 2,4$ год. У женщин ФП встречалась чаще, чем у мужчин (55,6% и 44,4%, $p = 0,01$). Доля госпитализированных в 2017 году по поводу впервые выявленной ФП составила 11,0% (32), зарегистрирована ФП во время госпитализации у 1,7% (5) пациентов, по поводу ухудшения течения ФП – 24,4% (71), а также более чем в половине случаев ФП имела в анамнезе – 61,7% (179), но не являлась причиной госпитализации. Большая часть пациентов поступала с пароксизмальной формой ФП – 42,4% (123) и постоянной формой – 35,1% (102), реже – с персистирующей 21% (61) и длительно персистирующей формами – 1,4% (4). При оценке симптомов ФП по шкале EHRA у 27% (78) было бессимптомное течение аритмии (I класс), у 40% (113) наблюдались легкие симптомы, связанные с ФП (IIa и IIb классы), реже – тяжелая симптоматика 6% (17) III класс и 0% – IV класс, у 27% (78) тяжесть симптоматики не удалось установить согласно документации. Анализ антиаритмической терапии и препаратов для контроля частоты желудочковых сокращений установил, что чаще всего пациенты принимали препараты из II класса (бета-адреноблокаторы – 55%) и препараты III класса (сotalол 15,6% и амиодарон 15,4%), реже IC (пропафенон – 5,1%). Почти у половины пациентов с ФП

имелась ИБС – 45,8% (133), синдром слабости синусового узла (синдром бради-тахи) у 3,45% (10), врожденные пороки сердца – 1% (3), воспалительные заболевания (хроническая ревматическая болезнь сердца, миокардит) – 5% (15), митральный стеноз – 1% (3) и механический протез митрального клапана – у 1,7% (5), тиреотоксикоз (за исключением амиодарон-индуцированного) – 2% (6).

Среди причин ФП у пациентов проанализировано число компонентов МС: 0 – 2,1% (6), 1 – 4,5% (13), 2 – 19,2% (55), 3 – 34,3% (98), 4 – 31,5% (90), 5 – 8,4% (24), таким образом, критерии МС при наличии 3 и более компонентов были выявлены у 74,1% (212) обследованных в 2017 г. Встречаемость отдельных компонентов МС составила: артериальная гипертензия – 94,4% (270), нарушения углеводного обмена – 69,6% (199), из которых сахарный диабет – 32,2% (84), ожирение – 51% (146), снижение уровня холестерина ЛПВП – 44,4% (127), гипертриглицеридемия – 32,2% (92). Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) наблюдалось у половины пациентов с ФП – 49,6% (144), в том числе у лиц без ИБС у 28% (81).

Средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc составил 4,2 балла, средний балл по шкале HAS BLEED – 1,5 балла. Из всех пациентов, госпитализированных в стационар, АКТ на амбулаторном этапе получали 58,7% (168) и не получали 41,3% (118) пациентов. При анализе полученных данных установлено, что у 94 больных с числом баллов по шкале CHA₂DS₂VASc более 2 у мужчин и более 3 у женщин не назначалась АКТ на амбулаторном этапе до госпитализации, что составило 32,9% от общего числа пациентов. Среди пациентов, получающих АКТ на момент госпитализации, в 2 раза чаще назначались прямые оральные антикоагулянты, чем варфарин (69% и 31%, $p = 0,01$). Ривароксабан принимали на момент госпитализации 46,1% (53) пациентов, апиксабан – 32,2% (37),

дабигатран – 21,7% (25). Целевой уровень МНО у пациентов, получавших варфарин на догоспитальном этапе, установлен у 63,4% (33), а 36,6% (19) не достигали целевого значения данного показателя. У 3,5% (10) пациентов ранее в анамнезе установлены указания на осложнения на фоне приема АКТ, среди которых 1% (3) – малые кровотечения (носовые, десневые), не требовавшие дополнительного гемостаза и отмены АКТ, и большие кровотечения 7 (2,4%), в том числе геморрагическое кровоизлияние в головной мозг 0,3% (1). Большинство геморрагических осложнений было у пациентов, принимавших варфарин, – 40% (4).

Таким образом, анализ данных пациентов, наблюдающихся в амбулаторной реальной клинической практике, позволил выявить недостаточную оценку риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и, как следствие, отсутствие назначения антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе для профилактики инсультов и системных тромбоэмболий.

ВЫВОДЫ

1. Фибрилляция предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику университета в Санкт-Петербурге, встречается в 16,5% случаев, у большинства этих пациентов (74,1%) диагностирован метаболический синдром.
2. Артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и ожирение – наиболее часто встречающиеся компоненты метаболического синдрома у больных с фибрилляцией предсердий.
3. 32,9% больных с фибрилляцией предсердий не получали антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе, не имея противопоказаний к их назначению. 

Поступила/Received 04.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cairns J.A. et al. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(1):74-90.
2. Акпанова Д.М. и др. Распространенность и основные факторы риска развития фибрилляции предсердий. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016;2. [Akpanova D.M., et al. The prevalence and major risk factors for atrial fibrillation. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo Meditsinskogo Universiteta*. 2016;2.] (In Russ).
3. Chugh S.S. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2013. C. CIRCULATIONAHA. 113.005119.
4. Сердечная Е.В. и др. Эпидемиология фибрилляции предсердий. *Экология человека*. 2006;11. [Serdechnaya E.V., et al. Epidemiology of atrial fibrillation. *Ekologiya Cheloveka*. 2006;11.] (In Russ).
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(7):2893-29.
6. Dzeshka M.S., Lip G.Y., Snezhitskiy V., et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2015;66(8):943-959.
7. Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Ambrose M. et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. Heart J*. 2010;159:159-164.
8. Листопад О.В., Яцук Д.И., Баранова Е.И. Встречаемость и причины фибрилляции предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику в период с 1985 по 2010 год. *Арт. гипертензия*. 2013;19(2):109-116. [Listopad O.V., Yatsuk D.I., Baranova E.I. Incidence and causes for atrial fibrillation in patients admitted to the therapeutic clinic from 1985 to 2010. *Art. Gipertenziya*. 2013;19(2):109-116.] (In Russ).
9. Ротарь О.П. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;2. [Rotar O.P., et al. Prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2012;2.] (In Russ).

Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.В. ФИЛИПОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390013, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Информация об авторе:

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7 (4912) 76-84-06; e-mail: dr.philippov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена терапии эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и ИБС. Дана оценка возможностей коррекции дисфункции эндотелия основными классами антигипертензивных препаратов. Показана эффективность и преимущество комбинированной терапии в лечении таких пациентов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, периндоприл, амлодипин

Для цитирования: Филиппов Е.В. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет.* 2019; 5: 64-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-64-67>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities for correcting endothelial dysfunction IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

Evgeny V. FILIPPOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 390013, Russia, Ryazan, Vysokovoltynaya St., 9

Author credentials:

Filippov Evgeny Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Polyclinic Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov Ryazan State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; +7 (4912) 76-84-06; e-mail: dr.philippov@gmail.com

ABSTRACT

The article is devoted to the treatment of endothelial dysfunction in patients with hypertension and coronary artery disease. The authors assess the possibilities for correction of endothelial dysfunction using the main classes of antihypertensive drugs. The efficacy and advantage of combination therapy in the treatment of such patients is shown.

Keywords: endothelial dysfunction, arterial hypertension, coronary heart disease, perindopril, amlodipine

For citing: Filippov E.V. Possibilities for correcting endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 5: 64-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-64-67>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Глобальное бремя АГ растет, и к 2025 г. ее распространенность достигнет 1 500 000 000 человек. Распространенность АГ растет прежде всего в развивающихся странах, где низкая частота лиц, контролируемых свое артериальное давление (АД), что ведет к росту эпидемии ССЗ в них [2].

Повышенное АД является причиной $\frac{1}{3}$ всех инсультов и половины всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Около 50% этих заболеваний связаны с АГ, а другие 50% – с прегипертензией [3]. Около 69% лиц, имеющих впервые возникшие боли в грудной клетке, 77% – имеющих первый инсульт и 74% лиц, имеющих застойную сердечную недостаточность, имеют АД 140/90 мм рт. ст. или выше [1].

Данные исследования Harvard Alumni Health Study демонстрируют, что повышенное АД в подростковом возрасте было ассоциировано несколько десятилетий спустя с повышенным риском смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, смертности от ИБС, но не от инсульта [4]. Следует отметить, что наличие АГ ассоциируется с укорочением ожидаемой предстоящей продолжительности жизни на 5,1 лет для мужчин и 4,9 лет для женщин по сравнению с нормотензивными лицами того же пола [1]. Таким образом, данная патология остается одной из главных проблем здравоохранения в мире.

Одним из механизмов, который обеспечивает прогрессирование АГ и поражение органов-мишеней, является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Она запускает целый ряд биохимических взаимодействий, которые в конечном итоге приводят к уменьшению влияния эндотелий-релаксирующих факторов и усилению влияния вазоконстрикторных факторов (ангиотензин II и эндотелин) [3]. Эти изменения приводят к структурному повреждению микроциркуляторного русла (ремоделированию сосудов, уменьшению количества капилляров и их длины на единицу ткани), развитию повреждения органов-мишеней и поддержанию повышенного АД [5].

Данные, полученные в многочисленных исследованиях, показывают, что независимым фактором риска развития ЭД является не только курение, избыточная масса тела и т. д., но и наличие у пациента повышенного АД, что свидетельствует о формировании порочного круга: ЭД ассоциируется с развитием и прогрессированием АГ, а АГ способствует развитию и значимому ухудшению ЭД (табл. 1) [1].

В исследовании МЕРИДИАН-РО также была продемонстрирована тесная связь между ЭД и АГ (табл. 2) [7]. Также во всех группах обследованных лиц (вся выборка, мужчины и женщины) ЭД ассоциировалась с СРБ > 5 мг/мл, ожирением и высоким риском (SCORE > 5%). Кроме этого, у мужчин важную роль в формировании ЭД играло избыточное потребление алкоголя и повышение аполипопротеина В более 100 г/л. У женщин также были выявлены пол-специфичные факторы риска, связанные с ЭД, такие же как и у мужчин (повышенные аполипопротеин В и СРБ, ожирение, АГ и риск по SCORE > 5%) и отличные от мужчин: повышение общего холестерина более 5 ммоль/л, фибриногена более 4 г/л и наличие сахарного диабета [7].

Немаловажным фактором является и наличие у пациента с АГ генетически детерминированной ЭД. Это приводит к быстрому развитию поражения органов-мишеней при относительно невысоком уровне АД [8].

ЭД не только является одним из механизмов развития атеросклероза, но и способствует разрыву ранимой бляшки через механизм увеличения напряжения сдвига и увеличения вазоконстрикции [1]. Исследования показывают, что наличие ЭД связано с увеличением числа неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, даже несмотря на разработанные подходы к терапии [9]. В мультивариантном анализе пропорциональных рисков Cox Kitta Y. с соавт. продемонстрировано, что персистирующая в течение периода наблюдения ЭД у пациентов с ИБС является независимым предиктором неблагоприятных исходов (ОШ 2,9,

95% ДИ 1,5–6,2, $p = 0,002$). Однако наличие ЭД при включении в исследование не являлось значимым фактором риска (ОШ 1,1, 95% ДИ 0,8–1,4, $p = 0,59$) [9].

Это диктует необходимость периодического определения ЭД и разработки ее методов коррекции у пациентов как с АГ, так и с ИБС.

Использование различных инвазивных методов диагностики ЭД позволяет с большей точностью говорить о развитии данного нарушения и риске развития атеросклероза, однако их невозможно использовать в реальной клинической практике. В последние десятилетия появилось несколько недорогих и простых в обращении приборов, которые могут применяться для неинвазивной диагностики ЭД. Их механизм действия основан на регистрации пульсовой волны до и после проведения окклю-

● **Таблица 1.** Факторы риска ЭД (адаптировано из [6], с дополнениями и изменениями)

● **Table 1.** Risk factors for ED (adapted from [6], with subsequent amendments and additions)

Традиционные факторы риска	
Избыточная масса тела/ожирение	
Мужской пол	
АГ	
Дислипидемия	
Сахарный диабет 1-го и 2-го типа	
Курение	
Старение/пожилой возраст	
Постменопауза	
Хроническая сердечная недостаточность	
Новые факторы риска	
Инсулинорезистентность	
Гомоцистеин	
Липопротеин (а)	
Ассиметричный диметиларгинин	
Депрессия	
Хронические инфекции	
Факторы воспаления	C-реактивный белок
	Интерлейкин-1
	Интерлейкин-6
	Фактор некроза опухоли α
Генетические факторы	Эндотелиальная синтаза оксида азота
	Ангиотензинпревращающий фермент I/D
	Ангиотензиноген
	Промоутер интерлейкина-6
	Хемокиновые рецепторы
Нарушение механизмов репарации	Низкая эндотелиальная прогениторная активность

● **Таблица 2.** Факторы риска ЭД в зависимости от пола (95% ДИ) [7]

● **Table 2.** Risk factors for ED on grounds of sex (95% CI) [7]

Фактор	Все обследованные лица		Мужчины		Женщины	
	Отношение шансов	95% ДИ	Отношение шансов	95% ДИ	Отношение шансов	95% ДИ
Общий холестерин >5,0 ммоль/л	0,77	0,63–0,95	1,19	0,88–1,59	1,39	1,06–1,84
ЛПНП >2,5 ммоль/л	1,12	0,86–1,47	1,15	0,78–1,69	1,11	0,77–1,59
Общий холестерин >5,0 ммоль/л + ЛПНП >2,5 ммоль/л	1,14	0,87–1,50	1,08	0,72–1,60	1,20	0,83–1,74
Аполипопротеин apoB > 100 г/л	0,66	0,54–0,81	1,49	1,10–2,00	1,56	1,17–2,01
Аполипопротеин apoA1 > 95 г/л	0,53	0,23–1,18	2,04	0,80–5,20	1,61	0,31–8,35
Липопротеин (а) >30 мг/дл	1,11	0,89–1,40	0,77	0,55–1,08	1,02	0,75–1,39
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD) < 50 мл/мин	1,52	1,01–2,29	1,88	0,82–4,27	1,40	0,87–2,26
СРБ > 5 мг/мл	1,69	1,38–2,10	2,07	1,53–2,78	1,41	1,07–1,86
Фибриноген > 4 г/л	1,36	1,10–1,72	1,14	0,81–1,62	1,56	1,13–2,14
Курение в настоящий момент	0,89	0,72–1,10	0,60	0,45–0,81	1,37	0,99–1,88
Ожирение	2,45	1,98–3,02	3,22	2,34–4,44	1,95	1,47–2,59
Избыточное потребление соли	1,08	0,88–1,33	0,99	0,73–1,33	0,88	0,66–1,16
Избыточное потребление алкоголя	2,11	1,10–4,07	2,08	1,03–4,18	3,23	0,38–27,78
АГ	1,62	1,32–1,98	1,67	1,24–2,25	1,58	1,20–2,01
Сахарный диабет	0,53	0,36–0,77	1,50	0,91–2,47	2,49	1,41–4,41
Высокий риск атеросклероза (по шкале SCORE > 5%)	1,83	1,49–2,25	1,98	1,47–2,66	1,78	1,33–2,40

зионной пробы с помощью аппланационной тонометрии [7]. Таким образом, в настоящее время имеется возможность оценки ЭД обычным врачом как на первичном приеме, так и при диспансерном наблюдении.

Одним из вариантов коррекции ЭД у пациентов с АГ и ИБС является использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Метаанализ 22 исследований, проведенный в 2014 г., показал, что и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) улучшают показатели ЭД [10]. Однако, несмотря на то, что в 7 из 8 проанализированных исследований эти группы препаратов были сравнимы, одно исследование продемонстрировало преимущество ИАПФ перед БРА. Кроме того, при приеме БРА в качестве монотерапии после 6 месяцев положительное влияние на функцию эндотелия нивелировалось. Эти данные требуют дополнительного изучения влияния блокаторов РААС, и в частности БРА, на ЭД в течение длительного периода наблюдения [10].

Еще одно исследование показало, что совместный прием ИАПФ и БРА не имеет никаких преимуществ по сравнению с монотерапией данными группами препаратов в коррекции ЭД [11].

Использование бета-блокаторов (ББ) у пациентов с ЭД и АГ или ИБС, по данным Peller M. с соавт., значительно улучшало показатели функции эндотелия [12]. Причем третье поколение ББ было более эффективно, чем второе. Еще одно исследование показало, что использование атенолола, наоборот, увеличивало выраженность ЭД [13].

Использование диуретиков также способно улучшать функцию эндотелия. Однако данные, полученные в отношении гипотиазида, противоречивы, что требует проведения дополнительных исследований [13].

Применение блокаторов кальциевых каналов с целью коррекции ЭД доказано целым рядом исследований. Однако это в большей степени касается амлодипина и новых представителей этого класса препаратов [14, 15].

Статины, несмотря на отсутствие антигипертензивного эффекта, также способны улучшать функцию эндотелия. Причем эффект тем выраженнее, чем больше доза препарата и если он используется совместно с блокатором РААС [16, 17].

Учитывая необходимость дополнительного исследования ряда лекарственных препаратов и возможность «ускользания» эффекта при их длительном приеме, комбинированная терапия ЭД является более предпочтительной, поскольку обеспечивает более стабильный и выраженный эффект, что может благоприятно влиять на прогноз пациента.

Одним из вариантов лечения таких пациентов является комбинированная терапия ИАПФ и БКК (периндоприл + амлодипин), которые доказали свое положительное влияние как на ЭД, так и на ГЛЖ [8, 9]. Ряд исследований подтвердил эффективность этой фиксированной комбинации не только в снижении АД, но и в коррекции ЭД как у пациентов с АГ, так и с АГ, сопровождающейся гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [18–20].

Так, в исследовании, включившем 54 пациента с АГ и ГЛЖ, было показано, что через 6 месяцев на фоне приема

периндоприла/амлодипина уменьшилась выраженность изменения сдвига фаз и индекса окклюзии по амплитуде. Частота встречаемости этих признаков, характеризующих ЭД крупных и резистивных артерий, уменьшилась в общей группе с 66,7 до 29,6% ($p < 0,05$). Кроме того, 9,3% пациентов через 6 месяцев постоянной терапии не имели никаких признаков ЭД (рис.) [20].

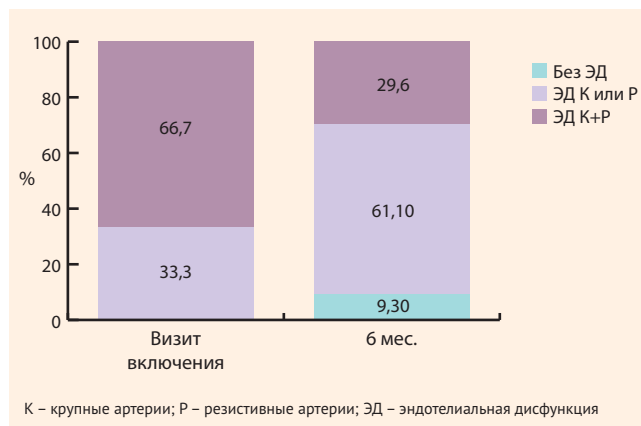
Кроме того, эффективность данной комбинации была подтверждена и высоким процентом достижения целевого АД на последнем визите (87,0% пациентов). Следует отметить, что нежелательные явления составили 3,7%, несмотря на значительное снижение АД к концу исследования (САД – с $161,0 \pm 9,8$ до $117,4 \pm 10,0$ мм рт. ст.; ДАД – с $94,3 \pm 9,2$ до $72,3 \pm 6,9$ мм рт. ст. соответственно). Хорошая приверженность к лечению, по данным опросника Мориски – Грина, к визиту 6-го месяца зарегистрирована у 79,6% больных. Также повышалась и самостоятельная оценка состояния здоровья, оцененная по 100-балльной шкале (опросник EQ-5D), с $61,9 \pm 10,3$ до $77,9 \pm 10,1$ балла из 100 возможных [20]. Эти данные свидетельствуют о хорошей переносимости периндоприла/амлодипина и высокой комплаентности пациентов на фоне его приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция ЭД является важным элементом, способным влиять на прогноз пациентов с АГ и ИБС.

● **Рисунок.** Динамика ЭД в течение 6 месяцев на фоне приема периндоприла/амлодипина [20]

● **Figure.** Dynamics of ED for 6 months against the background of perindopril/amlodipine [20]



Существующие в настоящий момент методы ее исследования позволяют неинвазивно и с приемлемой точностью определять ее выраженность. Концепция лечения пациентов с АГ и ИБС свидетельствует в пользу использования комбинированной антигипертензивной терапии, что обеспечивает более выраженный и стойкий эффект, выражающийся в улучшении функции эндотелия.



Поступила/Received 05.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P., Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 10th ed., USA, Elsevier 2015. pp. 1943.
- Ibrahim M.M., Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012;380:611-617.
- Lawes C.M., Vander H.S., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513-1520.
- Gray L., Lee I.M., Sesso H.D., Batty G.D. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2396.
- Thuillez C., Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2005;19(Suppl):S21-25.
- Hypertension Primer: essential of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management. Ed. by J.L. Izzo Jr, D.A. Sica, H.R. Black. 4th ed., 609 p.
- Филиппов Е.В. Эндотелиальная дисфункция у населения Рязанской области – распространенность и факторы риска (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Российский кардиологический журнал*. 2014;11:57–61. [Filippov E.V. Endothelial dysfunction in the population of the Ryazan region: the prevalence and risk factors (MERIDIAN-RO study). *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2014;11:57–61.] (In Russ.)
- Sciacqua A., Borrello F., Vatrano M., Gremiale R.D., Perticone F. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2006;8:212–218.
- Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., Saito Y., Kawabata K., Sano K., Kobayashi T., Yano T., Nakamura K., Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;53(4):323-30.
- Li S., Wu Y., Yu G., Xia Q., Xu Y. Angiotensin II receptor blockers improve peripheral endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Mar 3;9(3):e90217.
- Souza-Barbosa L.A., Ferreira-Melo S.E., Ubaid-Girioli S., Arantes Nogueira E., Yugar-Toledo J.C., et al. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin-angiotensin system blockade. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:803–809; quiz 810–801.
- Peller M., Ozierański K., Balsam P., Grabowski M., Filipiak K.J., Opolski G. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2015;22(6):708-16.
- Kwang Kon Koh, Quon M.J., Seung Hwan Han, Yonghee Lee, Soo Jin Kim, Yesil Koh, Eak Kyun Shina. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drug. *Int J Cardiol*. 2010 Apr 1;140(1): 73–81.
- Mahajan A.S., Babbar R., Kansal N., Agarwal S.K., Ray P.C. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and vitamin C in patients of essential hypertension. *J Clin Biochem Nutr*. 2007 Mar;40(2):141-7.
- Mason R.P., Jacob R.F., Corbalan J.J., Kaliszian R., Malinski T.; Amlodipine Increased Endothelial Nitric Oxide and Decreased Nitrooxidative Stress Disproportionately to Blood Pressure Changes. *American Journal of Hypertension*. 2014 March 1;27(Issue 3):482–488.
- Gismond R.A., Bedirian R., Pozzobon C.R., Ladeira M.C., Oigman W., Neves M.F. Renin-Angiotensin System Blockade Associated with Statin Improves Endothelial Function in Diabetics. *Arg Bras Cardiol*. 2015 Dec;105(6):597-605.
- Takase S., Matoba T., Nakashiro S., Mukai Y., Inoue S., Oi K., Higo T., Katsuki S., Takemoto M., Suematsu N., Eshima K., Miyata K., Yamamoto M., Usui M., Sadamatsu K., Satoh S., Kadokami T., Hironaga K., Ichi I., Todaka K., Kishimoto J., Egashira K., Sunagawa K. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Feb;37(2):350-358.
- Buda V., Andor M., Petrescu L., Cristescu C., Baibata D.E., Voicu M., Munteanu M., Citu I., Muntean C., Cretu O., Tomescu M.C. Perindopril Induces TSP-1 Expression in Hypertensive Patients with Endothelial Dysfunction in Chronic Treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2): 348-359.
- Bertrand M.E. Perindopril/amlodipine combination: an optimal synergy for cardiovascular protection. *European Heart Journal Supplements*. 2009;11:E22–E25.
- Филиппов Е.В. Возможности престанса в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017;4:14-19. [Filippov E.V. Possibilities of Prestance in the correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2017;4:14-19.] (In Russ.)

Предикторы эффективности бисопролола

У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

О.В. ЗАМАХИНА¹, С.С. БУНОВА², Е.В. УСАЧЕВА¹, О.М. КУЛИКОВА³, Е.Г. ПОМОРГАЙЛО¹, Н.А. НИКОЛАЕВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 7630108, Россия, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д. 7

Информация об авторах:

Замахина Ольга Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 156-05-25; e-mail: ozamakhina@yandex.ru

Бунова Светлана Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; тел.: +7 (913) 968-02-73; e-mail: ssbunova@mail.ru

Усачева Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (905) 941-97-67; e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru

Куликова Оксана Михайловна – к.т.н., доцент, ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: +7 (913) 614-43-95; e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru

Поморгайло Елена Геннадьевна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 974-16-83; e-mail: elenapom@bk.ru

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 678-25-66; e-mail: niknik67@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. **Материал и методы:** в открытом сравнительном регистровом исследовании обследовано 107 больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда в возрасте 35–65 лет (средний возраст 54,7 ± 6,2 года), из которых были сформированы выборки с достигнутой и недостигнутой целевой частотой сердечных сокращений (ЧСС) (60 и менее в минуту). Дополнительно респондентов стратифицировали в подвыборки по наличию полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. Всем больным выполняли 5-минутное исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) в фоновой и активной ортостатической пробе, а также определяли полиморфизм гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253) методом полимеразно-цепной реакции. Все пациенты получали бисопролол в подобранной оптимальной максимально переносимой дозе.

Основные результаты: не достижения целевой ЧСС респонденты значимо чаще предъявляли жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца ($p = 0,003$), повышенную частоту эпизодов кардиальной боли ($p = 0,02$), отмечали большую потребность в нитратах ($p = 0,03$) и значимо чаще обращались за медицинской помощью. У респондентов с достигнутой ЧСС симпатические влияния были менее выражены по результатам ВРС в фоновой пробе при значимо большей выраженности парасимпатических влияний. Количество пациентов с симпатикотонией по показателям ВРС в покое оказалось значимо большим среди респондентов с недостигнутой ЧСС. При сравнении частот аллелей у респондентов с достигнутой целевой ЧСС выявлено значимое ($p = 0,0001$) преобладание носителей аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. У носителей аллеля Gly в гомо- или гетерозиготной форме ЧСС была значимо ниже, чем у носителей гомозиготного генотипа Arg389Arg.

Заключение: предикторами эффективности бисопролола в достижении целевой ЧСС у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, являются: индекс напряжения менее 104,5 у.е. в фоновой пробе 5-минутной ВРС, присутствие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, возраст моложе 46 лет и общая мощность спектра в фоновой пробе ВРС более 1309 мс.

Ключевые слова: бисопролол, β -адреноблокаторы, инфаркт миокарда, ADRB1

Для цитирования: Замахина О.В., Бунова С.С., Усачева Е.В., Куликова О.М., Поморгайло Е.Г., Николаев Н.А. Предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. *Медицинский совет*. 2019; 5: 68-73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-68-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The bisoprolol efficiency predictors

IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Olga V. ZAMAKHINA¹, Svetlana S. BUNOVA², Elena V. USACHEVA¹, Oksana M. KULIKOVA³, Elena G. POMORGAILO¹, Nikolai A. NIKOLAYEV¹

¹ Omsk State Medical University Russian Federation: 644043, Russia, Omsk, Lenina St., 12

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod State National Research University»: 308015, Russia, Belgorod, Pobedy St., 85

³ Federal Budget Research Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Russian Federation: 7630108, Russia, Novosibirsk, Parkhomenko St., 7

Author credentials:

Zamakhina Olga Vladimirovna – Assistant Professor of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 156-05-25; e-mail: ozamakhina@yandex.ru

Bunova Svetlana Sergeevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Family Medicine, Medical Institute of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State National Research University»; tel.: +7 (913) 968-02-73; e-mail: ssbunova@mail.ru

Usacheva Elena Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (905) 941-97-67; e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru

Kulikova Oksana Mikhailovna – Cand. of Sci. (Eng.), Associate Professor, leading researcher of Federal Budget Research Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Russian Federation, tel. +7 (913) 614-43-95; e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru

Pomorgailo Elena Gennadievna – Dr. of Sci. (Bio.), Professor of Chair of Pathologic Anatomy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 974-16-83; e-mail: elenapom@bk.ru

Nikolayev Nikolai Anatolievich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Intermediate Level Therapy and Occupational Diseases Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 678-25-66; e-mail: niknik67@mail.ru

ABSTRACT

Objective: to identify the of bisoprolol effectiveness predictors in patients with stable angina after myocardial infarction.

Materials and methods: 107 patients with stable angina who underwent myocardial infarction aged 35–65 years (mean age 54,7 ± 6,2 years) were examined in an open, comparative, register study, of which groups were generated: with the achieved and unreached target heart rate (60 or less in 1 minute). Additionally, the respondents were stratified into subsamples by the presence of ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism. All patients underwent a 5-minute study of heart rate variability (HRV) in the background sample and in active orthostasis and the determination of the ADRB1 gene polymorphism (Arg389Gly, rs1801253) by PCR. All patients received bisoprolol in the selected optimal maximum-tolerated dose.

The main results: respondents who did not reach the target heart rate significantly more often complained about heartbeat and heart rhythm interruptions ($p = 0,003$), increased incidence of cardiac pain episodes ($p = 0,02$), noted a high demand for nitrates ($p = 0,03$) and significantly more often sought medical help. In respondents with the achieved target heart rate, sympathetic influences were less expressed in the background HRV sample with significantly higher parasympathetic influences expression by contrast. The number of sympathicotonic in terms of HRV at rest was significantly higher among respondents with unreached heart rate. When comparing the frequencies of alleles in respondents with the achieved target heart rate, a significant ($p = 0.0001$) prevalence of carriers of the Gly allele of the ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism was revealed. The heart rate in carriers of the Gly allele in homo- or heterozygous form was significantly lower than in carriers of the homozygous genotype Arg389Arg.

Conclusion: The predictors of the bisoprolol effectiveness in achieving the target heart rate in patients with stable angina after MI are: a stress index less than 104.5 cu. in the background sample of a 5-minute HRV, the presence of the polymorphic Gly allele of the ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism, the age of less than 46 years, and the total spectrum power in the background HRV sample of more than 1309 ms.

Keywords: bisoprolol, beta-blockers, myocardial infarction, ADRB1

For citing: Zamakhina O.V., Bunova S.S., Usacheva E.V., Kulikova O.M., Pomorgailo E.G., Nikolayev N.A. The bisoprolol efficiency predictors in patients with stable angina after myocardial infarction. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 68-73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-68-73>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), при отсутствии противопоказаний должны получать β -адреноблокаторы (БАБ) [1]. В РФ для вторичной кардиоваскулярной профилактики одним из наиболее предпочтительных БАБ по критериям доказанной антиангинальной эффективности является бисопролол. Профиль переносимости, минимальное количество побочных эффектов и противопоказаний делают возможным его применение у больных с сопутствующей патологией, включая хроническую обструктивную болезнь легких [2].

Пульсурежающее и антиишемическое действие бисопролола дозозависимо. Однако индивидуальная чувствительность к нему широко варьирует и до настоящего времени мало изучена. На индивидуальную фармакодинамику БАБ могут влиять мутации генов, отвечающих за синтез молекул-рецепторов этой группы. Существуют полиморфные варианты генов- β -адренорецепторов (β -АР), в частности гена ADRB1. Полиморфизм Arg389Gly этого гена представляет наибольший интерес, т. к. находится в его кодирующем регионе [3]. Однако единого мнения о степени влияния этого полиморфизма на актив-

ность БАБ пока нет. Существуют лишь единичные исследования по влиянию Arg389Gly полиморфизма гена ADRB1 на применение БАБ после перенесенного ИМ [4, 5].

Показателем эффективности бисопролола у перенесших ИМ больных стабильной стенокардией является достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое 55–60 в минуту. Бисопролол, блокируя β 1-АР, снижает ЧСС, важным регулятором которой является симпатическая нервная система (СНС). Ее базальная активность определяется генетическими факторами, физической активностью и особенностями терапии [6]. Маркером состояния СНС является вариабельность сердечного ритма (ВСР). Больные со сниженной ВСР ограничены в возможности противодействовать симпатической активации путем вагусных механизмов [7]. Таким образом, применение бисопролола у пациентов с повышенным тонусом СНС (симпатикотонией), перенесших ИМ, оправдано не только клинически, но и патогенетически.

Все это сформировало интерес авторов к выявлению и анализу факторов, влияющих на эффективность лечения бисопрололом, и разработке на основе полученного материала решений, индивидуализирующих прием бисопролола и применимых в условиях реальной врачебной практики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках открытого сравнительного регистрового исследования обследовано 107 этнически однородных, перенесших ИМ больных стабильной стенокардией европеоидной расы, не состоящих в кровном родстве, в возрасте 35–65 лет (средний возраст $54,7 \pm 6,2$ года). Наблюдение за больными осуществляли на базе БУЗОО «Городская клиническая больница №1 имени А.Н. Кабанова» (Омск). Исследование было выполнено в рамках государственного задания №ГР АААА-А18-118011190076-1 от 11.01.2018 г. в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (Протокол №63 от 09 октября 2014 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Размер исследуемой общей выборки был рассчитан по номограмме Альтмана для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05. Количество мужчин было значимо больше, чем женщин ($p < 0,001$), т. к. их заболеваемость ИМ значительно выше [1]. Критерии включения: возраст от 35 до 65 лет; перенесенный ИМ со стабильным течением ИБС не менее 6 месяцев до включения в исследование; устойчивый синусовый ритм; достаточная приверженность к лечению (3–4 балла по опроснику Мориски – Грина),

прием подобранной максимально переносимой дозы бисопролола. Были сформированы поперечные выборки респондентов с достигнутой (I группа, $n = 46$) и недостигнутой (II группа, $n = 61$) целевой ЧСС. Дополнительно респондентов стратифицировали в подвыборки по наличию полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1: имеющие в генотипе полиморфный аллель Gly в гомо- и гетерозиготной форме ($n = 44$) и не имеющие его ($n = 63$). Диагноз ИБС установлен и рубрифицирован в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [8].

В выборке преобладали больные стабильной стенокардией с ФК II (45,8%) и III (33,6%). Группы достигших и не достигших целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) пациентов были сопоставимы по клиническим (возраст, пол, коронарные вмешательства, ФК стенокардии, стадия и ФК ХСН, уровни систолического и диастолического АД) и антропометрическим данным; во всех случаях $p > 0,05$. Эффективность бисопролола в достижении целевой ЧСС оценивали по значению пульса 60 и менее в 1 минуту [1]. Всем респондентам выполняли клинический и биохимический анализ крови (включая оценку липидного спектра), ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ (ХМТ ЭКГ). Исследуемые группы респондентов были сопоставимы по показателям липидного обмена и по всем показателям ЭхоКГ (Mann – Whitney U test, $p > 0,05$).

Специальные методы исследования – исследование вариабельности ритма сердца (ВСР) для определения симпатикотонии как маркера недостаточной эффективности бисопролола и определение полиморфизма гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253).

ВСР исследовали путем регистрации коротких 5-минутных интервалов ЭКГ в покое (фоновая проба) и при быстром переходе пациентов в вертикальное положение в спокойном без движений и напряжения состоянии (активная ортостатическая проба – АОП) с использованием аппаратно-программного комплекса «ВНС-микро» («НейроСофт», г. Иваново). Анализ ВСР проводили на основе актуальных рекомендаций [9]. Полиморфизм гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253) выявляли методом ПЦР в режиме реального времени.

Все пациенты (согласно стандартам лечения и при отсутствии противопоказаний) получали бисопролол в оптимальной (максимально переносимой) дозе и сопутствующую терапию. Выборки были сопоставимы по дозам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, статинов и антиагрегантов ($p < 0,05$). В выборке I средняя доза бисопролола составила $5,76 \pm 3,96$ мг, в выборке II – $4,55 \pm 3,15$ мг ($p = 0,16$).

При статистической обработке уровнем значимости устанавливали вероятность α менее 0,05. Примененные методы включали процедуры непараметрической (Mann – Whitney, Pearson) статистики. Обработка материала выполнена в сертифицированном программном пакете Stat Soft Statistica 6.13 for Windows. Для выявления факторов, влияющих на достижение целевой ЧСС, использовали метод дерева решений (алгоритм C4.5) в

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Не достигшие целевой ЧСС респонденты чаще предъявляли жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца: 15 человек (32,6%) в выборке I и 38 (62,3%) в выборке II ($p = 0,003$) и частоту эпизодов кардиальной боли: 1 пациент (2,2%) с ежедневными эпизодами стабильной стенокардии в выборке I и 10 (16,4%) в выборке II ($p = 0,02$). Также пациенты выборки II отмечали большую потребность в нитратах: в выборке I – 0,08 (0,02; 1,0) дозы в неделю, в выборке II – 0,5 (0,02; 2,0) дозы в неделю ($p = 0,03$) и значимо чаще ($p = 0,001$) обращались за медицинской помощью по поводу ухудшения течения ИБС: в выборке I – 2 (1,4) обращения за год, в выборке II – 4 (3;6). Среди респондентов II выборки с недостигнутой целевой ЧСС чаще регистрировали III ФК стенокардии (в I выборке – 10 человек (21,8%), во II выборке – 26 человек (42,6%) ($p = 0,02$), что может быть связано с более тяжелым течением ИБС при более высоких показателях ЧСС, тогда как доли пациентов с I и II ФК значимо не различались в I и II выборках ($p = 0,22$ и $0,25$ соответственно). Количество человек, имеющих зарегистрированные при суточном мониторинге ЭКГ (ХМТ ЭКГ) эпизоды ишемии миокарда, во II выборке было значимо большим (в выборке I – 6 (13%), в выборке II – 23 (37,7%) ($p = 0,005$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВСР

Изучение параметров ВСР показало снижение общей мощности ее спектра в обеих выборках респондентов с преобладанием в спектре очень низких частот (%VLF), что свидетельствует о повышении нейрогуморальных влияний у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ (табл. 1).

Как видно из результатов спектрального анализа ВСР, отраженных в таблице 1, у респондентов I выборки симпатические влияния по ВСР были менее выражены в фоновой пробе: значения LF norm, п.и. и LF/HF значимо ниже, $p = 0,02$ и $p = 0,01$, а парасимпатические влияния, напротив, достоверно выше: HF, $мс^2$ в фоновой пробе, $p = 0,02$, и HF, $мс^2$ в ортостатической пробе, $p = 0,03$. Значимо более высокие значения временного параметра рNN50,% ($p = 0,02$) в фоновой пробе у респондентов I выборки свидетельствуют о преобладании у них активности парасимпатической нервной системы. RRNN также была значимо выше в фоновой ($p < 0,0001$) и АОП ($p < 0,0001$) пробах именно у респондентов с достигнутой целевой ЧСС, что подтверждает лучший профиль вегетативного тонуса у этих пациентов (табл. 1). Изучение вегетативной реактивности в АОП ВСР показало, что исследуемые выборки значимо не различались по временным и спектральным показателям ВСР, в обоих случаях наблюдалось одинаковое снижение мощностей всех компонентов спектра и повышение LF/HF и RRNN в вертикальном положении, что указывает на увеличение симпатических

влияний на нагрузку и снижение адаптационных резервов, вне зависимости от достижения целевой ЧСС. Однако анализ вариационной пульсометрии ВСР по Баевскому выявил у респондентов I выборки с достигнутой целевой ЧСС на приеме более низкие значения параметров, отражающих активность СНС как в фоновой пробе (АМо, ИВР, ВПР, ИН), так и в АОП (ИВР, ВПР, ИН). Количество пациентов с относительным преобладанием СНС над парасимпатической нервной системой (ПНС) по отдельным показателям фоновой пробы ВСР (LF п.и. > 58 , LF/HF > 2 , АМо $> 50\%$, ИВР $> 350\%$) было значимо большим во II выборке (табл. 2).

Таким образом, в результате сравнительного анализа ВСР у пациентов, достигших и не достигших целевой ЧСС, по суммарному значению всех показателей в 5-минутной ВСР можно предположить, что благоприятным маркером

● **Таблица 1.** Характеристика значимых временных и частотных показателей, показателей вариационной пульсометрии ВСР в фоновой пробе и АОП у пациентов, перенесших ИМ в зависимости от достижения целевой ЧСС

● **Table 1.** Assessment of significant time and frequency domain parameters, variation pulsometry parameters of HRV against the background recording and active orthostatic test in patients, who underwent myocardial infarction depending on the achievement of the target heart rate

Значимые показатели ВСР в фоновой (фон) и АОП (орто) пробах	Выборка I (достигшие целевой ЧСС), n = 46	Выборка II (не достигшие целевой ЧСС), n = 61	p – Mann – Whitney
RRNN, мс, фон	1056 (1001; 1133)	906 (866; 952)	<0,00
рNN50%, фон	3,7 (0,4; 13,3)	1,4 (0,3; 4,7)	0,02
HF, $мс^2$, фон	167,5 (68,9; 313)	83,8 (39,5; 177)	0,02
LF norm, п.и., фон	54,6 (42,9; 64)	64,9 (47,1; 76)	0,02
HF norm, п.и., фон	44,9 (35; 57,1)	34,8 (23,8; 51,6)	0,01
LF/HF, фон	1,2 (0,8; 1,9)	1,9 (0,9; 3,2)	0,01
%HF, фон	22,3 (12,4; 29,5)	13,5 (8,5; 24,6)	0,02
RRNN, мс, орто	913 (801; 984)	797 (750; 853)	<0,00
HF, $мс^2$, орто	92,7 (30,6; 226)	37,7 (18,4; 139)	0,03
АМо, фон%	56,2 (46,0; 67,4)	66,2 (52,1; 76,6)	0,01
ИВР, у.е., фон	342,5 (200; 545)	527 (329; 705)	0,01
ВПР, у.е., фон	6,02 (3,75; 7,7)	8,68 (6,09; 11,5)	<0,00
ИН, у.е., фон	165,0 (87,9; 245,0)	283 (184; 394)	<0,00
ИВР, у.е., орто	329 (204; 546)	486 (287; 669)	0,047
ВПР, у.е., орто	7,3 (4,1; 9,5)	9,9 (6,6; 13,8)	0,005
ИН, у.е., орто	187 (91,8; 331)	287 (169; 436)	0,008

Примечание. RRNN – средняя длительность интервалов R-R, рNN50% – доля последовательных интервалов R-R, различие между которыми составляет 50 мс, HF – высокочастотные колебания ЧСС при частоте 0,4–0,15 Гц, LF – низкочастотные колебания ЧСС при частоте 0,15–0,04 Гц, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, АМо – амплитуда моды, показатель равных числу RR интервалов, попавших в отрезок числовой оси, соответствующий моде, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма, ИН – индекс напряжения регуляторных систем.

● **Таблица 2.** Количество респондентов с симпатикотонией по значимым показателям ВСР с достигнутой и недостигнутой целевой ЧСС на приеме

● **Table 2.** Number of respondents with sympathicotonia on significant parameters of HRV with achieved and unachieved target heart rate at the reception

Показатели	I группа, n = 46 (случаев, %)	II группа, n = 61 (случаев, %)	p – Mann – Whitney
LF п.и. более 58	18 (39,1%)	37 (60,7%)	0,03
LF/HF > 2	10 (21,7%)	28 (45,9%)	0,01
АМо, более 50%	28 (60,9%)	51 (83,6%)	0,045
ИВР более 350	22 (47,8%)	45 (73,7%)	0,02

Примечание. LF п.и. – низкочастотные колебания ЧСС при частоте 0,15–0,04 Гц в нормализованных единицах, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, АМо – амплитуда моды, ИВР – индекс вегетативного равновесия.

в достижении целевой ЧСС на фоне приема бисопролола пациентами, перенесшими ИМ, является ваготония – преобладание активности парасимпатической нервной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ARG389GLY ГЕНА ADRB1

При изучении генетических аспектов чувствительности к бисопрололу в исследуемой выборке распределение частот генотипов полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 показало значимое преобладание гомозиготного генотипа Arg389Arg (58,2% у здоровых доноров против 58,9% у участников исследования; $p = 0,91$). Вторым по частоте встречаемости оказался гетерозиготный генотип Arg389Gly (36 и 36,5%; $p = 0,93$), а наиболее редким – гомозиготный генотип Gly389Gly (5,7 и 4,7%; $p = 0,69$). По частоте в исследуемых группах преобладал аллель Arg (76,3% у здоровых доноров, 77,1% у участников исследования; $p = 0,86$), тогда как частота минорного аллеля Gly составила 23,7 и 22,9% ($p = 0,86$). При сравнении частот аллелей у респондентов с достигнутой целевой ЧСС было выявлено значимое ($p = 0,0001$) преобладание носителей аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. Для выявления возможных различий в ответе на лечение бисопрололом все респонденты, в зависимости от носительства аллеля Gly, были разделены на группы Г и А. В группу Г были включены 44 респондента, в генотипе которых присутствовал аллель Gly в гомо- или гетерозиготной форме (39 гетерозигот Arg/Gly и 5 гомозигот Gly/Gly). Группу А составили 63 носителя гомозиготного генотипа Arg389Arg.

При оценке пульсурежающей, антиаритмической, гипотензивной и антиишемической эффективности бисопролола оказалось, что ЧСС в группе Г была значимо ниже, чем в группе А, в т. ч. по ВСР и ХМТ ЭКГ (табл. 3).

Таким образом, наличие аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 может расцениваться как благоприятный прогностический маркер достижения целевой ЧСС.

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВОЙ ЧСС

Так как отражающие симпатическую и парасимпатическую активность показатели ВСР часто противоречат друг другу в разных анализах и нет единых общепринятых норм их значений у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, то сделать суммарное заключение о преобладании активности СНС или ПНС по ВСР весьма затруднительно. В связи с этим в исследовании были выделены отдельные показатели ВСР в сочетании с генетическими и клиническими данными, по которым можно было бы прогнозировать достаточную эффективность бисопролола. Для этого полученный материал был проанализирован в Deductor Studio и построено дерево решений. Оказалось, что достижение целевых показателей ЧСС на фоне бисопролола вероятнее при $ИН < 104,5$ у.е. в фоновой пробе ВСР. Если же $ИН \geq 104,5$, необходимо исследование полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, и в случае присутствия аллеля Gly мы также можем ожидать достаточную эффективность терапии бисопрололом. Если же после исследования полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 аллель Gly отсутствует, нужно оценить возраст пациента на момент исследования, и если он ≥ 46 лет, то бисопролол будет ожидаемо недостаточно эффективен, если менее 46 лет, то необходимо обратить внимание на ТР ВСР в фоновой пробе, и при ее величине более или равно 1309 мс – прогноз положительный, если же ТР менее 1309 – прогноз отрицательный. Таким образом, выполненный анализ показал, что $ИН < 104,5$ у.е. в фоновой пробе 5-минутной ВСР, присутствие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, возраст менее 46 лет и ТР в фоновой пробе ВСР более 1309 мс являются маркерами, прогнозирующими эффективность терапии бисопрололом в достижении целевой ЧСС у пациентов со СС, перенесших ИМ.

● **Таблица 3.** Значимые показатели эффективности бисопролола в зависимости от носительства полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1

● **Table 3.** Significant predictors of bisoprolol efficiency depending on carrier status of the Gly allele of the ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism

Параметры	Группа А (нет аллеля Gly), n = 63	Группа Г (есть аллель Gly), n = 44	p – Mann – Whitney
ЧСС в покое в 1 мин ($M \pm SD$)	65,9 $\pm$ 6,3	62,5 $\pm$ 7,0	0,002
ЧСС среднее по ХМТ ЭКГ ($M \pm SD$)	72,7 $\pm$ 8,8	69,1 $\pm$ 6,7	0,06
Количество человек с достигнутой целевой ЧСС в фоновой пробе ВСР (55–60 в 1 мин.), n (%)	18 (28,6%)	22 (50%)	0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют более тяжелое клиническое течение стенокардии у пациентов, перенесших ИМ и не достигших на фоне приема бисопролола целевой ЧСС. Блокируя β 1-АР и урежая ЧСС, бисопролол предупреждает чрезмерное влияние СНС, оказывая прямое вегетокорректирующее действие. У пациентов с достигнутой целевой ЧСС показатели ВСР, отражающие симпатические влияния, оказались значимо ниже, тогда как показатели, отражающие тонус ПНС, – значимо выше. Это свидетельствует о лучшем контроле бисопрололом избыточной активности СНС при достижении целевой ЧСС. Однако не у всех пациентов удалось достичь целевой ЧСС, несмотря на сопоставимость доз бисопролола. Для понимания причин этого следует обратить внимание на возможную генетическую предрасположенность к недостаточной чувствительности β 1-АР к бисопрололу: полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1 может изменять функциональную активность β 1-АР, обеспечивая различную чувствительностью к этому препарату [3]. Таким образом, показанное в исследовании присутствие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 может расцениваться как благоприятный прогностический маркер достижения целевой ЧСС при лечении бисопрололом. Это вполне согласуется с данными других исследователей [10].

Анализ полученных результатов привел к заключению, что у респондентов, не достигших целевой ЧСС на фоне приема оптимальных доз бисопролола, отсутствие полиморфного аллеля Gly в полиморфизме Arg389Gly гена ADRB1 провоцирует симпатикотонию (по ИН в фоновой пробе ВСР); однако тонус СНС у них повышается также и с увеличением возраста (46 лет и старше), уже независимо от наличия полиморфизма. Следовательно, главным фактором и маркером недостаточной эффектив-

ности бисопролола, который необходимо устранять, является симпатикотония на фоне генетически обусловленной повышенной чувствительности β 1-адренорецепторов к катехоламинам и меньшей чувствительности к бисопрололу. Поэтому у таких больных целесообразно рассматривать альтернативные схемы лечения с использованием других вегетокорректоров.

Таким образом, у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, возможно и целесообразно выявлять предикторы эффективности бисопролола для индивидуализации терапии этим препаратом. Результатом дальнейших исследований может стать разработка унифицированного алгоритма лечения таких пациентов в условиях реальной медицинской практики.

ВЫВОДЫ

1. В качестве комплекса предикторов эффективности бисопролола по достижению целевой ЧСС у перенесших ИМ больных стабильной стенокардией могут быть использованы показатели ИН в фоновой пробе 5-минутной ВСР и общей мощности спектра фоновой пробы ВСР, а также полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 и возраста пациентов.
2. Для предикции достижения целевой ЧСС при терапии бисопрололом выполняют фоновую пробу ВСР. При ИН < 104,5 у.е. прогноз положительный; при больших значениях ИН оценивают полиморфизм гена ADRB1, и в случае присутствия аллеля Gly прогноз положительный. При отсутствии аллеля Gly учитывают возраст пациента. У пациентов 46 лет и старше прогноз отрицательный; у пациентов моложе 46 лет оценивают ТР ВСР в фоновой пробе; прогноз положительный при значениях ТР = 1 309 мс или более.



Поступила/Received 23.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Егания Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6S2):2-64. [Britov A.N., Pozdnyakov Y.U.M., Volkova E.H.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.M. et al. National recommendations about cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6S2):2-64.] (In Russ).
2. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Колюжин В.В., Степачева Т.А. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность пролонгированного β 1-адреноблокатора бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2000;40(2):17-20. [Tepliyakov A.T., Garganeeva A.A., Kolyuzhin V.V., Stepacheva T.A. Anti-ischemic and Hemodynamic Effects, Safety of Long Acting Beta1-Adrenoblocker Bisoprolol in Patients With Stable Angina After Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2000;40(2):17-20.] (In Russ).
3. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с. [Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Clinical pharmacogenetics: Manual. M.: GEOTAR-media, 2007. 248 p.] (In Russ).
4. Солодун М.В. Фармакотерапия при инфаркте миокарда: вклад генетических факторов. *Российский кардиологический журнал*. 2016;131(3):111-116. [Solodun M.V. Conservative therapy in myocardial infarction: the impact of genetic factors. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*. 2016;131(3):111-116.] (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2016-3-111-116.
5. Jaillon P., Simon T. Genetic polymorphism of beta-adrenergic receptors and mortality in ischemic heart disease. *Therapie*. 2007;62(1):1-7. doi: 10.2515/therapie:2007010.
6. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(2):89-94. [Zagidullin N.Sh., Zagidullin Sh.Z. Pharmacological effects on sympathetic tonus and heart rate in cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(2):89-94.] (In Russ).
7. Schwartz P. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1999;1(H):33-43.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. и соавт. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC-2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;111(7):7-79. [Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Russ J Cardiol*. 2014;111(7):7-79.] (In Russ).
9. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C., DiMarco J.P., Ferrick K.J., Garson A. Jr. et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):912-948.
10. Lee H.Y., Chung W.J., Jeon H.K., Seo H.S., Choi D.J., Jeon E.S. et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):277-287. doi: 10.3904/kjim.2015.043.

Выбор блокатора P2Y₁₂-рецепторов для лечения пациента с острым коронарным синдромом:

ОПЫТ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ №1 ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

М.Р. АТАБЕГШВИЛИ¹, Е.В. КОНСТАНТИНОВА^{1,2}, В.А. КУЗНЕЦОВА², Я.В. ШАРАЕВА², А.А. БОГДАНОВА¹, М.Ю. ГИЛЯРОВ^{1,2,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»: 119049, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Атабегашвили Мария Рубеновна – врач кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(495) 531-69-32; e-mail: maria.atabegashvili@hotmail.com

Константинова Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 531-69-32; e-mail: katekons@mail.ru

Кузнецова Вероника Андреевна – студентка 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(977) 946-25-15; e-mail: ankuver@mail.ru

Шараева Ядвига Валерьевна – студентка 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(901) 788-56-61; e-mail: yadвига.sharaeva@mail.ru

Богданова Александра Андреевна – к.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, доцент, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, факультет дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 531-69-32; e-mail: doc.aabogdanova@gmail.com

Гильяров Михаил Юрьевич – д.м.н., зам. главного врача по терапевтической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); профессор, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, факультет дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 531-69-69; e-mail: gilarov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительную характеристику групп пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), выделенных в зависимости от назначения им клопидогрела или тикагрелора в качестве второго компонента двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), по данным годовой работы Регионального сосудистого центра (РСС) ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Проанализированы данные 854 пациентов с ОКС, находившихся на лечении в РСС ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Клопидогрел был назначен 623 пациентам (73%) – I группа, тикагрелор – 231 (27%) – II группа. Пациенты в I группе в сравнении со II оказались достоверно старше, женщины составили 43% в I группе и 27% – во II. В I группе пациентов в сравнении со II достоверно чаще наблюдались: артериальная гипертензия (96 и 89%), сахарный диабет (34 и 26%), ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) (38 и 19%), хроническая болезнь почек (26 и 12%), анемия (15 и 7%). Среди пациентов II группы в сравнении с пациентами I группы достоверно чаще окончательным диагнозом был ИМ с подъемом ST (64 и 31%), во II группе достоверно чаще выполнялась коронароангиография (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – 98/94% и 88/75% соответственно. Среди пациентов с ОКС с подъемом ST (ОКСпST) сохранялась разница по большей частоте назначения клопидогрела (57%) в сравнении с назначением тикагрелора (43%). Среди пожилых пациентов с ОКСпST (75 лет и старше) клопидогрел был назначен в 74% случаев, тикагрелор – в 26%; с ОКСбпST клопидогрел назначался в 92%, а тикагрелор в 8%. КАГ/ЧКВ чаще проводилось у пожилых пациентов, получавших тикагрелор, в сравнении с получающими клопидогрел. Врачи делают выбор в пользу клопидогрела, а не в пользу тикагрелора в составе ДАТ у пациентов ОКС более пожилого возраста, сравнительно чаще у женщин и у более коморбидных больных. Наличие ИМ с подъемом ST, как и выполняемость КАГ/ЧКВ, при любом окончательном диагнозе ассоциируется со сравнительно более частым назначением тикагрелора в сравнении с клопидогрелом, а у пожилых пациентов выполнение интервенционного лечения является единственным фактором, достоверно влияющим на выбор в пользу более активного антиагреганта в составе ДАТ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагрегантная терапия, клопидогрел, тикагрелор

Для цитирования: Атабегашвили М.Р., Константинова Е.В., Кузнецова В.А., Шараева Я.В., Богданова А.А., Гиляров М.Ю. Выбор блокатора P2Y₁₂-рецепторов для лечения пациента с острым коронарным синдромом: опыт городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Медицинский совет*. 2019; 5: 74-79. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-74-79>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The choice of the P2Y₁₂ receptors blocker in the treatment of a patient with acute coronary syndrome:

PRACTICE OF N.I.PIROGOV CITY CLINICAL HOSPITAL №1

Maria R. ATABEGASHVILI¹, Ekaterina V. KONSTANTINOVA^{1,2}, Veronika A. KUZNETSOVA², Yadviga V. SHARAIEVA², Mikhail U. GYLAROV^{1,2}

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Department of Health of Moscow»: 119049, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 8

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Atabegashvili Maria Rubenovna – a physician of Cardiac Recovery Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «Pirogov City Clinical Hospital No. 1 H.I. of the Moscow Department of Health»; tel.: +7(916) 414-98-21; e-mail: maria.atabegashvili@hotmail.com

Konstantinova Ekaterina Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Nesterov Chair of Intermediate Level Therapy, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Moscow Department of Health», Professor, Head of Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 531-69-32; e-mail: katekons@mail.ru

Kuznetsova Veronika Andreevna – a fifth year student, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(977) 946-25-15; e-mail: ankuver@mail.ru

Sharaeva Yadviga Valerievna – a fifth year student, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(901) 788-56-61; e-mail: yadviga.sharaeva@mail.ru

Bogdanova Aleksandra Andreevna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Functional Diagnostics, Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Associate Professor, Head of Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 531-69-32; e-mail: doc.aabogdanova@gmail.com

Gilyarov Mikhail Yurievich – Dr. of Sci.(Med.), Deputy Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «Pirogov City Clinical Hospital No. 1 Ministry of Health of Russia, Moscow of the Moscow Department of Health», Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Professor, Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 531-69-69; e-mail: gilarov@gmail.com

ABSTRACT

Ticagrelor is known to prefer clopidogrel except in cases of high risk of bleeding, but according to the literature, clopidogrel still remains the most frequent second component of dual antiplatelet therapy (DAPT) in the world. The aim of the study was to conduct comparative description of patient groups with the acid acetylsalicylic (ACS), taken depending on a prescription of clopidogrel or ticagrelor as the second component of DAPT according to data of the year's work of the Pirogov City Clinical Hospital №1. Materials and methods: clinical data of 854 patients with ACS who undergone treatment in of Pirogov City Clinical Hospital №1 in 2017 were analyzed. Clopidogrel was prescribed to 623 patients (73%) – the I group, ticagrelor 231 (27%) – the II group. Patients in the I group compared to the II group were significantly older (70 and 62 years accordingly), women accounted for 43% in I group and 27% in II group. Arterial hypertension (96 and 89%), diabetes (34 and 26%), post-acute myocardial infarction (38 and 19%), chronic kidney disease (26 and 12%), anemia (15 and 7%). Among patients of II group final diagnosis of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) was more often (64 and 31%), coronary angiography (CAG) and percutaneous coronary intervention (PCI) were more frequent – 98/94% and 88/75%, accordingly. Clopidogrel is prescribed to the patients more often in comparison with ticagrelor. Doctors make a choice in favor of clopidogrel for elderly patients, more often women and more comorbid patients. The presence of STEMI, as well as the performance of CAG / PCI in any definitive diagnosis, is associated with a relatively more frequent prescription of ticagrelor, and in elderly patients, the implementation of PCI is the only factor that significantly influences the choice of more active antiaggregant in DAPT.

Keywords: acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, clopidogrel, ticagrelor

For citing: Atabegashvili M.R., Konstantinova E.V., Kuznetsova V.A., Sharaeva Ya.V., Bogdanova A.A., Gylarov M.U. The choice of the P2Y₁₂ receptors blocker in the treatment of a patient with acute coronary syndrome: practice of N.I. Pirogov city clinical hospital №1. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 74-79. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-74-79>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ишемическая болезнь сердца и ее острые формы – острый коронарный синдром (ОКС) – являются одними из наиболее социально значимых заболеваний, которые вносят существенный вклад в структуру заболеваемости населения Российской Федерации. Согласно действующим российским и международным рекомендациям по ведению больных с ОКС [1–4], все пациенты в течение 12 месяцев должны получать двойную антиагрегантную терапию (ДАТ), включающую в себя ацетилсалициловую кислоту и один препарат из группы ингибиторов P2Y12-рецепторов: клопидогрел, тикагрелор, прасугрел.

Клопидогрел является пролекарством, которое связывается и интенсивно метаболизируется в печени. Активный метаболит клопидогрела избирательно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12-рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового комплекса IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Данный путь активации может быть непредсказуемо изменен у пациентов с различными генетическими полиморфизмами. Задержка, необходимая для высвобождения активного метаболита клопидогрела и старта его антиагрегантного действия, и описанная в ряде случаев резистентность могут являться факторами, лимитирующими его применение [5].

Тикагрелор относится к классу циклопентилтриазолопиримидинов, при приеме внутрь он обратимо ингибирует P2Y12-рецепторы к АДФ, тем самым предотвращая АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор – это активное лекарство с более быстрым, в сравнении с клопидогрелом, началом действия.

Эффективность и безопасность использования тикагрелора были продемонстрированы в ряде рандомизированных клинических исследованиях, прежде всего в исследовании PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [6, 7]. Результаты этих исследований показали эффективность и безопасность применения тикагрелора и ряд его преимуществ в сравнении с клопидогрелом как у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), так и у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Действующие рекомендации отдают предпочтение выбору в пользу тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в большинстве случаев, особенно при наличии высокого ишемического риска.

До недавнего времени и в нашей стране был доступен только один препарат группы ингибиторов P2Y12-рецепторов – клопидогрел, но в последние годы стал доступен и тикагрелор (прасугрел был зарегистрирован в РФ только в 2018 г.).

В течение всего 2017 г. в Региональном сосудистом центре (РСС) ГKB №1 им. Н.И. Пирогова тикагрелор активно использовался в кардиореанимации и кардиологическом отделении, и его назначение пациентам с ОКС не было лимитировано доступностью. В настоящее время имеется весьма немного литературных, особенно отече-

ственных, данных о сравнении эффективности и безопасности различных ингибиторов P2Y12-рецепторов и опыте их использования врачами в реальной клинической практике, что определило актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную характеристику групп пациентов с ОКС, выделенных в зависимости от назначения им клопидогрела или тикагрелора в качестве второго компонента ДАТ, по данным годовой работы РСС Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы, а также определить факторы, определяющие назначение того или иного препарата в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические данные и данные историй болезни 854 пациентов с ОКС, находившихся на лечении в РСС ГKB №1 им. Н.И. Пирогова с января по декабрь 2017 г. В указанный период времени выбор препарата (клопидогрел, тикагрелор) не был лимитирован доступностью препарата в стационаре. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначенного им ингибитора P2Y12-рецепторов. Клопидогрел был назначен 623 пациентам (73%) – I группа, тикагрелор – 231 (27%) – II группа. Обращала на себя внимание, несомненно, большая назначаемость клопидогрела. Действуя строго в соответствии с действующими рекомендациями, врач может сделать выбор в пользу клопидогрела в составе ДАТ в ряде случаев, таких как проведение больному с ОКСпST тромболизиса; наличие у пациента высокого риска кровотечений; возобновление ДАТ пациенту после развившегося кровотечения; необходимость в продолженном приеме антикоагулянтного препарата. То есть ожидаемо весьма существенный процент пациентов должен находиться на терапии более активными современными ингибиторами P2Y12-рецепторов. Однако необходимо отметить, что реальная клиническая практика в разных странах опровергает такие ожидания. Согласно данным регистра, включавшего сведения о 89 067 пациентах с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в различных медицинских центрах Англии и Уэльса в 2007–2014 гг. [8], клопидогрел в качестве второго компонента ДАТ получали 58 248 (65%) пациентов, прасугрел получили 17 714 (20%) пациентов и тикагрелор – 13 105 (15%) от всех наблюдений.

По-видимому, имел место некоторый консерватизм практикующих врачей, отдающих предпочтение эффек-

тивному и безопасному препарату, который находился у них на вооружении многие годы, но нельзя игнорировать и сугубо экономические факты: столь высокая частота назначения клопидогрела обусловлена, скорее всего, его высокими показателями профиля «цена/эффективность» и наличием дженерических форм.

Данный фактор нельзя недооценивать, что подтверждается рядом международных исследований. По данным рандомизированного клинического исследования PRAGUE-18 [9], организованного для сравнения действия prasugrela и ticagrelor, в котором не было обеспечения пациентов препаратом и разрешалась смена ингибитора P2Y₁₂-рецептора, в течение первого года 34,1% включенных пациентов группы prasugrela и 44,4% пациентов группы ticagrelor перешли на прием клопидогрела, преимущественно по экономическим соображениям.

Демографические и клинические данные пациентов, включенных в данное исследование, позволяющие сформировать портрет пациента, получившего тот или иной ингибитор рецепторов P2Y₁₂ в составе ДАТ, представлены в *таблице*.

Пациенты, которым был назначен клопидогрел (I группа), в сравнении с пациентами, которым был назначен тикагрелор (II группа), оказались достоверно старше: средний возраст составил, соответственно, 70 и 62 года.

Женщины составили 43% в I группе и 27% – во II ($p < 0,05$).

Пациенты, получившие клопидогрел в качестве второго антиагреганта, оказались более коморбидными, чем пациенты, получившие тикагрелор: в I группе паци-

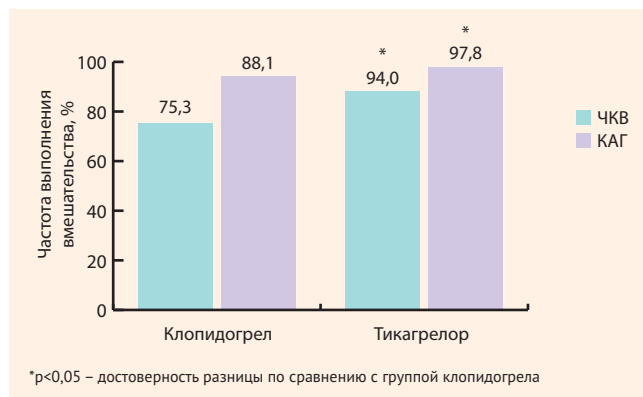
● **Таблица.** Клинико-демографические характеристики больных и частота летальных исходов в стационаре

● **Table.** Clinical and demographic characteristics of patients and mortality rate in the hospital

	Группа I (Клопидогрел) n = 623	Группа II (Тикагрелор) n = 231	p
Возраст	69,5	61,7	0,001
Возраст старше 75 лет	245 (39,3%)	41 (17,7%)	0,001
Женский пол	270 (43,3%)	62 (26,8%)	0,019
Артериальная гипертензия	599 (96,1%)	206 (89,2%)	0,046
Сахарный диабет	211 (33,9%)	59 (25,5%)	0,039
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	77 (12,3%)	22 (9,5%)	0,175
Анемия	94 (15,1%)	13 (5,6%)	0,002
ОНМК в анамнезе	63 (10,1%)	18 (7,8%)	0,178
Инфаркт миокарда в анамнезе	238 (38,2%)	44 (19%)	0,001
Фибрилляция предсердий	144 (23,1%)	24 (10,4%)	0,022
Хроническая болезнь почек	164 (26,3%)	27 (11,7%)	0,076
Летальный исход	15 (2,4%)	6 (2,5%)	0,184

● **Рисунок 1.** Выполняемость коронароангиографии (КАГ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в группах больных, получающих клопидогрел и тикагрелор

● **Figure 1.** Fulfilment rate of coronary angiography (CAG) and percutaneous coronary interventions (PCI) in the groups of patients receiving clopidogrel and ticagrelor



ентов в сравнении со II достоверно чаще наблюдались: артериальная гипертензия (96 и 89%), сахарный диабет (34 и 26%), ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) (38 и 19%), хроническая болезнь почек (26 и 12%) и анемия (15 и 7%).

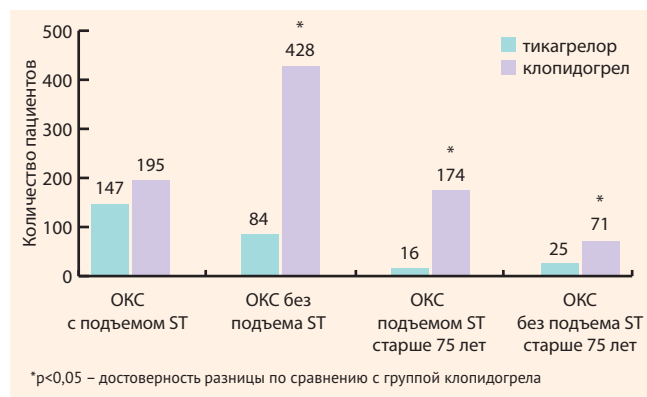
На сегодняшний день ведется активное изучение использования тикагрелора в реальной клинической практике во всем мире. По данным некоторых регистров [10], тикагрелор не показал преимуществ в эффективности перед клопидогрелом, однако в некоторых случаях было зафиксировано большее количество геморрагических осложнений. По-видимому, в реальной клинической практике работы РСЦ г. Москвы врачи избегали по возможности назначать более активный антиагрегант больным пожилого возраста и с большим числом сопутствующих заболеваний именно по причине приоритетности безопасности назначения антитромботической терапии.

В процентном отношении пациентам, которым был назначен тикагрелор, по сравнению с пациентами, которым был назначен клопидогрел, достоверно чаще выполнялась коронароангиография (КАГ) и ЧКВ. Их выполняемость составила, соответственно, 98 и 94% во II группе и 88 и 75% – в I группе пациентов (*рис. 1*). По-видимому, выбор в пользу более активного препарата был скорее следствием выполняемости интервенционных методов диагностики и лечения, чем причиной.

Количество случаев смерти в стационаре достоверно не различалось между группой пациентов, получающих клопидогрел, и группой пациентов, получавших тикагрелор, показатель составил, соответственно, 2,4 и 2,5%. По данным всероссийского регистра больных с ОКС «РЕКОРД-3» [11], внутригоспитальная летальность у больных ОКС в Российской Федерации составляет 5% и достоверно выше в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST. Меньшая летальность, полученная исследователями, по сравнению с данными регистра может явиться следствием более агрессивной тактики и высокого процента

● **Рисунок 2.** Выбор антиагрегантного препарата в группах пациентов с различными типами ОКС и у пациентов пожилого возраста

● **Figure 2.** Choice of antiplatelet drug in the groups of patients with various types of acute coronary syndrome and in elderly patients



выполняемости КАГ/ЧКВ в нашей клинике. Известно, что не все центры, включенные в регистр «РЕКОРД-3», обладали возможностью круглосуточного проведения ЧКВ.

Среди пациентов с ОКС с подъемом ST (ОКСнСТ) сохранялась разница по большей частоте назначения клопидогрела (57%) в сравнении с назначением тикагелора (43%), но она была не столь значительна, как в общей группе больных, а среди пациентов с ОКС без подъема ST, напротив, разница была более существенной: терапию тикагелором получили 16% больных в сравнении с пациентами на клопидогреле (84%) (рис. 2). По разнице возрастных, гендерных отличий и показателей коморбидности в подгруппах пациентов с обеими типами ОКС сохранялись те же различия, что и в общей группе.

Необходимо обратить внимание на тот указанный выше факт, что при анализе результатов проведенного исследования оказалось, что среди пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и, соответственно, нуждающихся в назначении как антиагрегантной терапии, так и антикоагулянтной терапии, в 10,4% случаев выбор врачом антиагреганта все равно был сделан в сторону тикагелора, что не соответствует действующим рекомендациям. В комплексной антитромботической терапии с антикоагулянтом в качестве ингибитора рецепторов P2Y12 может быть использован только клопидогрел. Проведенный тщательный анализ каждого случая показал, что все пациенты из этой небольшой когорты больных имели крайне высокий ишемический риск. Причинами, обусловившими столь нестандартный выбор терапии, были чаще всего особенности выполнения ЧКВ, такие как стентирование ствола левой коронарной артерии, бифуркационное стентирование, протяженное стентирование более 5 см. В мировой практике в тех ситуациях, где этот показатель был определен или был известен ранее, веским основанием выбора в пользу тикагелора, в том числе и в составе комбинированной антитромботической терапии, может быть генетическая резистентность к клопидогрелу. К тому же, несмотря на отсутствие варианта комбинированной антитромботической тера-

пии с тикагелором в клинических рекомендациях, возможность терапии данной комбинацией препаратов в настоящий момент активно исследуется. В частности, исследование RE-DUAL PCI [12] продемонстрировало эффективность и безопасность комбинации как клопидогрела с дабигатраном, так и тикагелора с дабигатраном в терапии пациентов, страдающих ОКС, с выполненным ЧКВ и фибрилляцией предсердий.

Среди пожилых пациентов с ОКСнСТ (75 лет и старше) клопидогрел был назначен в 74% случаев, тикагелор – в 26%. Выбор врачами клопидогрела в качестве второго антиагрегантного препарата в более старшей возрастной группе сопоставим с данными крупных европейских регистров [8, 10]. У пожилых пациентов с ОКСбпСТ клопидогрел назначался в 92%, а тикагелор – в 8%. Среди пожилых пациентов при обоих типах ОКС не наблюдалось разницы по полу, возрасту и частоте коморбидных заболеваний в зависимости от выбранной врачом антиагрегантной терапии. КАГ/ЧКВ чаще проводилось у пожилых пациентов, получавших тикагелор, в сравнении с пациентами, получающими клопидогрел, как в подгруппе с ОКСнСТ (100/92% и 82/75%), так и в подгруппе с ОКСбпСТ (94/81% и 80/68%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватная антиагрегантная терапия является краеугольным камнем терапии пациентов, перенесших ОКС. Долгие годы клопидогрел был единственным доступным в нашей стране представителем ингибиторов P2Y12-рецепторов в составе ДАТ, и на сегодняшний момент накоплено не так много опыта по применению тикагелора в реальной клинической практике.

По результатам годовой работы РСЦ г. Москвы пациенту с ОКС значительно чаще назначается клопидогрел в сравнении с тикагелором. Врачи делают выбор в пользу клопидогрела, а не в пользу тикагелора в составе ДАТ у пациентов с ОКС более пожилого возраста, сравнительно чаще у женщин и у более коморбидных больных. Наличие инфаркта миокарда с подъемом ST, как и выполняемость КАГ/ЧКВ при любом окончательном диагнозе, ассоциируется со сравнительно более частым назначением тикагелора в сравнении с клопидогрелом. В группе пожилых пациентов выполнение интервенционного лечения является единственным фактором, достоверно влияющим на выбор в пользу более активного антиагреганта в составе ДАТ.

Нельзя отрицать наличия «немедицинских» факторов, влияющих на выбор препарата в условиях реальной клинической практики, таких как их стоимость, доступность, отсутствие недорогих дженерических форм препарата.

Представляется необходимым дальнейшее проведение подобных исследований, так как они не только отражают выбор врачом в пользу того или иного препарата, но и всегда проводятся с целью возможного дальнейшего повышения эффективности лечения каждого конкретного пациента в реальной клинической практике.



Поступила/Received 01.03.2019

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. №405ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9229-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-1-iyulya-2015-g-404an-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-ostrom-infarkte-miokarda-s-podemom-segmenta-st-elektrokardiogrammy>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 405an «On approval of the specialized healthcare standard for unstable angina, acute and recurrent myocardial infarction (without ST segment elevation on the ECG)» of July 1, 2015].
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. №404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9228-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-1-iyulya-2015-g-405an-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-nestabil-noy-stenokardii-ostrom-i-povtornom-infarkte-miokarda-bez-pod-ema-segmenta-st-elektrokardiogrammy>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404an «On approval of the specialized medical care standard for acute myocardial infarction (with ST segment elevation on the ECG)» of July 1, 2015]
3. Ibanez B., James St., Agewall St., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci Ch., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst Ch., Vranckx P., Widimský P., ESC Scientific Document Group; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018 January 7;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
4. Roffi M., Patrono C., Collet J.-Ph., Mueller Ch., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli Ju., Mukherjee D., R.F. Storey, Windecker St., ESC Scientific Document Group; 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016 January14;37(3):267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
5. Fitzgerald D.J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology*. 2007;114–120. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.114.
6. James St., Åkerblom A., Cannon Ch.P., Emanuelsson H., Husted St., Katus H., De Allan Skene, Steg Ph.G., Storey R.F., Harrington R., Becker R., Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009 Apr;157(4):599–605. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.01.003>
7. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
8. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R. on behalf of the British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research, et al Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104:1683–1690. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312366>.
9. Motovska Z., Hlinomaz O., and Kala P. On behalf of the PRAGUE-18 Investigators Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2017;135(15):e887–e888. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027476>.
10. Park K.-H., Jeong M.H., Ahn Y., Ahn T.H., Seung K.B., Oh D.J., et al. Comparison of short-term clinical outcomes between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing successful revascularization; from Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health. *Int J Cardiol*. 2016;215:193–200. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.044.
11. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистра «РЕКОРД-3». Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24. [Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. and participants of the RECORD registry. Registry of Acute Coronary Syndromes «RECORD-3». Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16–24.] (In Russ.)
12. Cannon Ch.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis St.G., Kimura T., Maeng M., Merkely B., Zeymer U., Gropper S., Nordaby M., Kleiner E., et al., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

Факторы риска развития смертельных исходов в течение года наблюдения после тромбоза легочной артерии

С.А. БЕРНС^{1,2}, Е.А. ШМИДТ¹, А.Г. НЕЕШПАПА³, А.А. ПОТАПЕНКО^{1,3}, К.В. СМЕРНОВ^{1,3}, Е.В. ГОРБУНОВА^{1,3}, И.И. ЖИДКОВА¹, И.Н. МАМЧУР¹, О.Л. БАРБАРАШ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Информация об авторах:

Бернс Светлана Александровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: +7(916) 929-08-92; e-mail: svberns@yandex.ru

Шмидт Евгения Александровна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(905) 960-56-15; e-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Неешпапа Анастасия Георгиевна – кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(923) 480-00-83; e-mail: anastasiyaneeshpapa@gmail.com

Потапенко Анастасия Алексеевна – кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», клинический ординатор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(913) 281-59-28; e-mail: nasta60893@yandex.ru

Смирнов Константин Владимирович – сердечно-сосудистый хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», клинический ординатор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(960) 917-61-00; e-mail: viktoriasidorovo@mail.ru

Горбунова Елена Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции сердца Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая поликлиникой кардиодиспансера Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; тел.: +7(905) 965-59-62; e-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Жидкова Ирина Игоревна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(913) 282-44-89; e-mail: irina04046@yandex.ru

Мамчур Ирина Николаевна – научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(913) 308-09-74; e-mail: mamch@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., чл.-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить факторы риска, связанные с летальным исходом, у пациентов с ТЭЛА в течение года наблюдения после выписки из стационара. **Материал и методы исследования.** Изучено 93 пациента с ТЭЛА, включенных в регистровое проспективное исследование в период 2015–2017 гг. и прошедших период годового наблюдения с момента выписки из стационара. Верификация диагноза проводилась по результатам мультиспиральной компьютерной томографии-ангиопульмонографии (МСКТ-ангиопульмонография). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalc Version 16.2.1 (Softwa, Бельгия). Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. **Результаты исследования.** Летальный исход наблюдался у 11 больных (11,8%), благоприятное течение постгоспитального периода – у 62 больных (66,7%), с 20 пациентами не удалось связаться (21,5%). Наиболее частой причиной смерти на амбулаторном этапе явился повторный эпизод ТЭЛА (36,40%), в 27,3% случаев – онкологическая патология, в 18,1% случаев – острое нарушение кровообращения (ОНМК), а в 9,1% случаев причинами смерти данной группы больных послужило развитие инфаркта миокарда и сердечной недостаточности соответственно. Сформированы две группы пациентов: группа умерших ($n = 11$) и группа выживших ($n = 62$). Установлено, что с развитием смерти связаны следующие показатели: эпизод ТЭЛА в анамнезе (7 (63,6%) в группе умерших против 11 (17,7%) в группе выживших; $p = 0,004$), возраст (78 (68; 81) лет в группе умерших против 65 (49; 75) лет в группе выживших; $p = 0,003$), количество баллов по шкале PESI (119,0 (99,7; 137,2) баллов в группе умерших против 88,0 (68,0; 108,0) баллов в группе выживших, регулярный прием антикоагулянтов в течение года после ТЭЛА (5 (45,5%) в группе умерших против 51 (82,3%) в группе выживших; $p = 0,015$). Не получено статистически достоверных различий в группах пациентов относительно связи влияния на развитие смерти коморбидной патологии, а также тактики лечения в госпитальном периоде. **Заключение.** По результатам, полученным в представленном исследовании, определено, что 11,8% пациентов с ТЭЛА, выписанных из стационара, умирают в течение года. Рецидивирующее течение ТЭЛА является самой частой причиной развития летальных исходов. С развитием летального исхода на амбулаторном этапе наблюдения связаны следующие факторы риска: рецидивирующее течение ВТЭ, высокий риск по шкале PESI, пожилой возраст пациентов и отказ от антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, факторы риска смертельного исхода

Для цитирования: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нешпапа А.Г., Потапенко А.А., Смирнов К.В., Горбунова Е.В., Жидкова И.И., Мамчур И.Н., Барбараш О.Л. Факторы риска развития смертельных исходов в течение года наблюдения после тромбоэмболии легочной артерии. Медицинский совет. 2019; 5: 80-85. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-80-85>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors associated with the development of death events DURING THE FIRST YEAR OF FOLLOW-UP AFTER PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Svetlana A. BERNIS^{1,2}, Evgenia A. SHMIDT¹, Anastasia G. NEESHAPA³, Anastasia A. POTAPENKO^{1,3}, Konstantin V. SMIRNOV^{1,3}, Elena V. GORBUNOVA^{1,3}, Irina I. ZHIDKOVA¹, Irina N. Mamchur¹, Olga L. BARBARASH¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»: 6, Sosnoviy bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 20, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of Kemerovo Region «Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiological Dispensary»: 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

Author credentials:

Berns Svetlana Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Cardiovascular Pathology (CVP) Laboratory, Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease», Professor of Chair of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: tel.: +7(916) 929-08-92; e-mail: svberns@yandex.ru

Schmidt Evgenia Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Cardiovascular Pathology (CVP) Laboratory, Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases», tel.: +7(905) 960-56-15; e-mail: e.a.schmidt@mail.ru

Neeshapa Anastasia Georgievna – a cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution of Kemerovo Region «Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiological Dispensary», a graduate student of Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases»;

tel.: +7(923) 480-00-83; e-mail: anastasiya-neeshapa@gmail.com

Potapenko Anastasia Alekseevna – a cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution of Kemerovo Region «Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiological Dispensary», Resident Medical Practitioner of Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases»; tel.: +7(913) 281-59-28; e-mail: nasta60893@yandex.ru

Smirnov Konstantin Vladimirovich – a cardiovascular surgeon, State Budgetary Healthcare Institution of Kemerovo Region «Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiological Dispensary», Resident Medical Practitioner of Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases»; tel.: +7(960) 917-61-00; e-mail: viktorija-sidorovo@mail.ru

Gorbunova Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Cardiac Rhythm Disorder and Cardiac Pacemaker Laboratory, Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Head of Cardiology

Dispensary Polyclinic, State Budgetary Healthcare Institution of Kemerovo Region «Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiological Dispensary»; tel.: +7(905) 965-59-62; e-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Zhidkova Irina Igorevna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher of Cardiovascular Pathology (CVP) Laboratory, Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases», tel.: +7(913) 282-44-89; e-mail: irina04046@yandex.ru

Mamchur Irina Nikolaevna – Researcher of Ultrasound and Electrophysiological Research Laboratory, Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases», tel.: +7(913) 308-09-74; e-mail: mamch@kemcardio.ru

Barbarash Olga Leonidovna – Dr. of Sci. (Med.), corresponding member of RAS, Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases»; tel.: +7(905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: to identify the factors associated with the development of death events during the year follow-up after hospitalization for pulmonary embolism (PE). **Materials and methods:** 93 patients with PE discharged to the outpatient stage of observation were studied. 45 (61,6%) patients were female with an average age of 66 years. The examination of patients at the stage of inclusion in the study consisted of standard methods of examination for this pathology. The diagnosis was confirmed by multislice computed tomography. Follow-up was 12 months. Statistical analysis was performed using the MedCalc Version 16.2.1. **Results:** during the one-year follow-up period 62 (66,7%) patients with PE were alive but 11 patients (11,8%) died, and no information was obtained about 20 patients. The causes of death were as follows: the development of recurrent PE – 4 (36,4%) patients, cancer – 3 patients (27,3%), stroke – 2 (18,1%), one patient (9,1%) died due to severe heart failure and one – myocardial infarction. A comparative analysis in the groups of alive patients (n = 62) and patients with a fatal events (n = 11) showed that the dead patients were older (78 (68; 81) vs. 65 (49; 75) years; p = 0,003), had a higher PESI score (119,0 (99,7; 137,2) vs. 88,0 (68,0; 108,0); p = 0,016) and were less compliant to prolonged anticoagulant therapy during the one year of observation (45,5% of patients (n = 5) vs. 82,3% (n = 5); p = 0,015). The ROC curve determined that a high risk of death during the one year after PE is associated with age over 70 years (p = 0,0001) and more than 95 points by PESI in the hospital period (p = 0,0001). **Conclusion:** The death events were developed in 11,8% of cases in patients with pulmonary embolism during the first year of follow-up. The death outcomes were significantly associated with elderly age, intermediate and high risk by PESI in the hospital period and low compliance to anticoagulant therapy extended during the year after pulmonary embolism.

Keywords: pulmonary embolism, risk factors associated with the development of death events

For citing: Berns S.A., Shmidt E.A., Neeshapa A.G., Potapenko A.A., Smirnov K.V., Gorbunova E.V., Zhidkova I.I., Mamchur I.N., Barbarash O.L. Risk factors associated with the development of death events during the first year of follow-up after pulmonary thromboembolism. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 80-85. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-80-85>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные успехи в медицине, развитие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в большинстве клинических случаев ассоциировано с высокой летальностью как в России, так и странах Европы, при этом данная патология остается труднодиагностируемым заболеванием, что обусловлено разнообразием клинических проявлений, низкой специфичностью симптомов и признаков заболевания [1]. В более чем 30% случаев внезапная смерть может быть первым проявлением ТЭЛА, и более половины смертей, вызванных ТЭЛА, остаются не диагностированными в течение жизни пациента [2]. Подавляющее количество современных исследований посвящено изучению, диагностике, тактике лечения и выявлению факторов риска неблагоприятного исхода на госпитальном этапе, так как именно этот период связан с высокой смертностью пациентов с ТЭЛА [3].

Разработанные шкалы риска осложнений ТЭЛА и тромбозов глубоких вен (ТГВ), такие как PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), индекс прогноза Padua и Hestia, направлены в основном на прогнозирование неблагоприятных исходов в госпитальном периоде и до трех месяцев после индексной ТЭЛА [1, 4, 5]. Большинство многоцентровых исследований (D. Aujesky, 2011; R. Otero, 2010; W. Zondag, 2011; M.J. Agterof, 2010) ограничивают период амбулаторного наблюдения пациентов с ТЭЛА, выписанных из стационара, тремя месяцами, в то время как наибольший интерес представляет изучение долгосрочных исходов пациентов с ТЭЛА, актуальность которого была продемонстрирована в датском исследовании [6–10]. В данной работе было зарегистрировано 120 000 случаев подтвержденного венозного тромбоза (ВТЭ) в период с 1980 по 2011 г., причем установлено, что эти пациенты подвергались повышенному риску смерти в первый год после постановки диагноза, а повышенный риск сохранялся в течение последующих 30 лет.

Таким образом, изученные данные литературного обзора демонстрируют недостаточное количество исследований по изучению отдаленных (годовых) исходов у пациентов с ТЭЛА.

Цель исследования: выявить факторы риска смертельного исхода у пациентов с ТЭЛА в течение года наблюдения после выписки из стационара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В регистровое проспективное исследование методом сплошного включения в период 2015–2017 гг. вошло 154 пациента, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ КО «КОККД им. акад. Л.С. Барбараша» с верифицированным и подтвержденным по результатам мультиспиральной компьютерной томографии-ангиопульмонографии (МСКТ-ангиопульмонография) диагнозом ТЭЛА. Схема обследования пациентов включала: сбор анамнеза и жалоб, оценку объективного статуса и тяжести ТЭЛА по шкале PESI. В последующем записывалась электрокардио-

графия в 16 отведениях, определялись лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимический анализ крови, D-димер, коагулограмма); проводилась эхокардиография с определением размеров правого желудочка (ПЖ) и давления в легочной артерии (ДЛА); цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей на выявление тромбов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Клиническая характеристика выборки пациентов представлена в *таблице 1*.

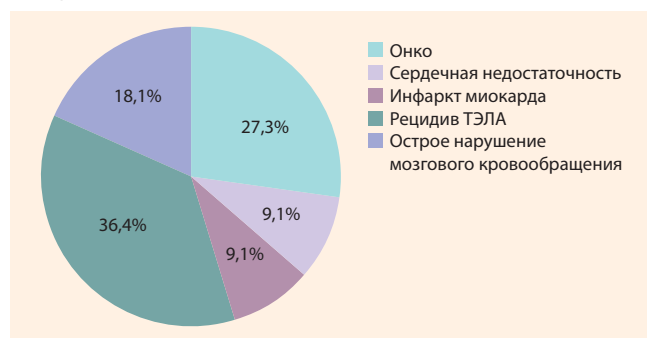
● **Таблица 1.** Клиническая характеристика выборки пациентов с ТЭЛА

● **Table 1.** Clinical profile of the number of patients with pulmonary embolism

Признаки	n = 154
Возраст, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), лет	66 (56; 77)
АГ, n (%)	117 (75,9)
Женский пол, n (%)	95 (61,6)
СД, n (%)	29 (18,8)
ИБС, n (%)	54 (35,1)
ТГВ, n (%)	104 (67,5)
Онкологические заболевания, n (%)	21 (13,6)
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	37 (24,1)
Связь ТЭЛА с травмой, n (%)	9 (5,8)
Прием антикоагулянтов ранее, n (%)	6 (3,9)
Прием гормональных препаратов, n (%)	11 (7,1)
Риск по шкале PESI, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), баллы	89,0 (72,5; 112,5)
Боль в груди, n (%)	60 (38,9)
Нарушение сознания, n (%)	26 (16,8)
Одышка, n (%)	152 (98,7)
Кровохаркание, n (%)	14 (9,1)
SpO ₂ , %	93 (89; 96)
D-димер, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), нг/мл	3230,0 (3230,0; 4946,2)
Тропонин позитивный, n (%)	8 (5,2)
БСЖК позитивный, n (%)	14 (9,1)
Размер ПЖ, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), см	2,6 (2,0; 2,8)
ДЛА, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), мм рт ст	49,0 (38,0; 59,7)
ТЛТ, n (%)	47 (30,5)
Антикоагулянтная терапия, n (%)	102 (66,2)
Тромбэктомия, n (%)	4 (2,5)

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; Q_{25} – 25-й квартиль; Q_{75} – 75-й квартиль; БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты; ДЛА – давление в легочной артерии; PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; ТЛТ – тромболитическая терапия.

● **Рисунок.** Причины летальных исходов
● **Figure.** Causes of deaths



Период наблюдения составил 12 ± 2 месяцев с момента выписки из стационара. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalc Version 16.2.1 (Softwa, Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели – в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентиля). Сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни для количественных данных и точного критерия Фишера (таблицы 2 x 2) для качественных признаков. Пороговые значения количественных признаков определялись с помощью ROC-кривых. Многофакторный анализ осуществлялся методом логистической регрессии. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 154 включенных в регистр пациентов периода годового этапа наблюдения достигли 93 пациента, поэтому следующий этап анализа проведен именно на этом количестве больных. Смертельный исход наблюдался у 11 больных (11,8%), благоприятный исход – у 62 больных (66,7%), о состоянии 20 пациентов не удалось выяснить достоверной информации (21,5%). На *рисунке* представлены непосредственные причины летальных исходов. У большинства пациентов (36,40%) причиной летального исхода являлся повторный эпизод ТЭЛА. В 9,1% случаев причинами смерти данной группы больных послужило развитие инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН), соответственно, в 18,10% случаев – острого нарушения кровообращения (ОНМК), в 27,30% случаев – онкологической патологии.

В ходе сравнительного анализа среди групп выживших и умерших пациентов (*табл. 2*) были получены значимые различия в следующих показателях, связанных с развитием смертельного исхода: эпизод ТЭЛА в анамнезе, возраст, количество баллов по шкале PESI, регулярный прием антикоагулянтов в течение года после ТЭЛА ($p < 0,05$). Не получено статистически достоверных различий в группах пациентов относительно связи влияния на развитие смертельного исхода коморбидной патологии, а также тактики лечения в госпитальном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что на годовом этапе наблюдения у пациентов, перенесших ТЭЛА, летальность составляет 11,8%. Самой распространенной причиной смерти являлось повторное развитие ТЭЛА (в 36,4% случаев), что согласуется с результатами исследования, опубликованными в 2018 году, в котором рецидив ТЭЛА являлся причиной 27,3% смертей, на втором месте причиной летальных исходов являлось наличие онкопатологии (21,2%), равно как и в представленном нами исследовании [11]. Однако в отличие от нашего исследования авторами было отмечено три случая фатальных кровотечений.

Одним из очевидных факторов риска смертельного исхода в нашем исследовании являлся пожилой возраст пациентов. Подобные данные были получены в регистре ICOPER на выборке более 2 тыс. респондентов, где установлено, что среди пациентов старше 60 лет 45,1% наблюдаемых умирали по причине рецидивирующего

● **Таблица 2.** Показатели в группах выживших (I группа) и умерших (II группа) пациентов в течение года после ТЭЛА (n = 73)

● **Table 2.** Indicators in the groups of alive patients (group I) and patients with fatal events (group II) during one year after PATE (n = 73)

Признаки	I группа, n = 62	II группа, n = 11	p
Женский пол, n (%)	39 (62,9)	9 (81,8)	0,759
Возраст, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), лет	65 (49; 75)	78 (68; 81)	0,003
АГ, n (%)	42 (67,7)	7 (63,6)	1,000
СД, n (%)	10 (16,1)	2 (18,2)	1,000
ИБС, n (%)	17 (27,4)	6 (54,5)	0,089
ХСН, n (%)	34 (54,8)	7 (63,6)	0,745
Онкологические заболевания, n (%)	7 (11,3)	2 (18,2)	0,616
ТГВ в анамнезе, n (%)	21 (33,8)	3 (27,3)	1,000
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	11 (17,7)	7 (63,6)	0,004
PESI, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), баллы	88,0 (68,0; 108,0)	119,0 (99,7; 137,2)	0,016
Размер ПЖ перед выпиской, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), см	2,4 (2,0; 2,7)	2,6 (2,1; 2,7)	0,970
ДЛА перед выпиской Ме (Q_{25} ; Q_{75}), мм рт. ст.	40,0 (33,0; 46,5)	45,0 (40,0; 60,5)	0,302
ТЛТ госпитально, n (%)	19 (30,6)	2 (18,2)	0,493
Хирургическая тактика, n (%)	4 (8,2)	-	-
Прием АК в течение года, n (%)	51 (82,3)	5 (45,5)	0,015

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; Q_{25} – 25-й квартиль; Q_{75} – 75-й квартиль; ПЖ – правый желудочек; ДЛА – давление в легочной артерии; PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; ТЛТ – тромболитическая терапия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АК – антикоагулянт.

течения ТЭЛА [12]. Также пожилой возраст показал себя как сильный предиктор смертельного исхода в течение года наблюдения после ТЭЛА в многоцентровом проспективном итальянском регистре IPER, который проводился с 2006 по 2010 г. [13]. Установлено, что летальность в период между выпиской и 12 месяцами наблюдения составила 12,8%, что сопоставимо с результатами представленного нами исследования. Однако в итальянском исследовании наиболее частой причиной смертельного исхода среди пациентов пожилого возраста после ТЭЛА являлась онкологическая патология и ее длительный анамнез. Стоит отметить, что наличие онкологической патологии у пожилых пациентов напрямую связано с развитием тромбозомболических осложнений и фатальных кровотечений. Так, в многоцентровом международном реестре RIETE среди 14 391 пациента, наблюдаемых в 2006 году, 2 945 (20%) имели прогрессирующее течение онкологической патологии. В данной группе пациентов в первые три месяца наблюдался более высокий уровень фатальных эпизодов ТЭЛА и кровотечений по сравнению с пациентами без онкозаболеваний [14].

В регистре MASTER летальность после перенесенной ТЭЛА в течение 24 месяцев была более низкой по сравнению с нашим исследованием и составила лишь 4,5% [15]. Мужской пол и онкологические заболевания были независимыми предикторами рецидивирующего течения ТЭЛА. В более позднем исследовании Marc A. (2016) также было показано, что у мужчин годовой риск рецидива ТЭЛА был более высоким по сравнению с женщинами и составлял 7,6% [16]. Однако в представленном нами исследовании не выявлено ассоциации пола и наличия онкопатологии в анамнезе с развитием неблагоприятного годового исхода у пациентов с перенесенной ТЭЛА.

Нами установлено, что высокий риск по шкале PESI, старший возраст пациентов и отсутствие антикоагулянтной терапии ассоциировано с большей летальностью на годовом этапе наблюдения. Исследования, проводимые ранее, также подтверждают прогностическую роль шкалы PESI в отношении риска развития неблагоприятных исходов, однако в более короткие сроки (от 30 дней до 3 месяцев) наблюдения [17]. Основной целью лечения в постгоспитальном периоде является предотвращение рецидивов ТЭЛА посредством антикоагулянтной терапии. Так, в исследовании, проводимом в течение 55 месяцев, показано, что отмена антикоагулянтной терапии после трех месяцев от развития ТЭЛА достоверно ассоциировалась с рецидивированием ВТЭ в течение всего длительного периода наблюдения [18]. Результаты проведенного нами исследования показывают, что наиболее частой

причиной летальности после первого эпизода ТЭЛА является ее рецидив, что, в свою очередь, свидетельствует о необходимости рассмотрения целесообразности продления приема антикоагулянтов свыше шести месяцев в некоторых случаях. Так, одно из проведенных в Канаде проспективных исследований, в котором оценивались долгосрочные риски рецидива эпизода «неспровоцированной» ТЭЛА после отмены антикоагулянтов, показало, что в среднем через пять лет наблюдения у 165 из 663 исследуемых были выявлены эпизоды рецидивирующей ТЭЛА, что соответствует ежегодному 5%-ному риску рецидива ТЭЛА [19]. При этом установлено, что мужчинам и женщинам высокого риска с «неспровоцированной» ВТЭ следует рассмотреть возможность длительной антикоагулянтной терапии, учитывая высокий риск рецидива после длительного наблюдения. Женщины с низким показателем HERDOO2 могут безопасно прекратить прием антикоагулянтов.

В настоящее время имеются предположения о необходимости продления/отмены антикоагулянтной терапии спустя 6 месяцев от ее начала, в зависимости от уровня D-димера, контроль которого проводится перед прекращением терапии АК и через месяц после его отмены. Но имеющиеся данные не показывают однозначных результатов: риск рецидива у пациентов с первым неспровоцированным эпизодом ВТЭ с отрицательными результатами по уровню D-димера недостаточно низок, чтобы оправдать прекращение антикоагулянтной терапии у мужчин, но может быть достаточно низким, чтобы оправдать прекращение терапии у женщин [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявление факторов риска, связанных с развитием смертельного исхода в постгоспитальном периоде, а также стратификация рисков годового исхода с персонифицированным подходом у пациентов с перенесенной ТЭЛА являются важным аспектом в проведении вторичных профилактических мер, направленных на минимизацию неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов. По результатам, полученным в представленном исследовании, определено, что у пациентов с ТЭЛА с неблагоприятным течением годового периода связаны следующие факторы риска: рецидивирующее течение ВТЭ, высокий риск по шкале PESI, пожилой возраст пациентов и отказ от антикоагулянтной терапии. Рецидивирующее течение ТЭЛА является самой частой причиной развития летальных исходов.



Поступила/Received 01.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Ермолаев А.А., Плавун Н.Ф., Спиридонова Е.А., Стажадзе Л.Л. Тромбозомболия легочной артерии: медико-демографическая характе-

ристика, патофизиологические особенности острого периода, факторы риска. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2011;2(46):25-33. [Ermolaev A.A., Plavunov N.F., Spiridonova E.A., Stazhadze L.L. Pulmonary embolism: medical and demographic characteristics, pathophysiological features of the acute period, risk factors.

Tromboz, Gemostaz i Reologia. 2011;2(46):25-33.] (In Russ).

3. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. Ведение пациентов с тромбозомболией легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций Европейского общества кардиологов.

- Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(4):90-96. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-90-96>. [Berns S.A., Schmidt E.A., Nagirnyak O.A. Management of patients with pulmonary thromboembolism in a cardiological hospital from the perspective of current guidelines of the European Society of Cardiology. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniy*. 2015;(4):90-96. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-90-96>.] (In Russ).
4. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Практическое пособие. 2018. С. 48. [Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. Algorithms and scores for risk of thrombosis and hemorrhage in cardiology and neurology. Practical guide. 2018. p. 48.] (In Russ).
 5. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Карпов Р.С. Оценка факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с тромбозом легочной артерии. *Терапевтический архив*. 2016;12:28-33. doi: 10.17116/terarkh2016881228-32. [Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Lavrov A.G., Karpov R.S. Assessment of unfavourable prognosis factors in patients with pulmonary thromboembolism. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2016;12:28-33. doi: 10.17116/terarkh2016881228-32.] (In Russ).
 6. Aujesky D., Roy P.M., Verschuren F. et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open label, randomised, noninferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-48. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6.
 7. Otero R., Uresandi F., Jiménez D. et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2010;126(1):1-5. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.026.
 8. Zondag W., Mos I.C., Creemers Schild D. et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Thromb. Haemost.* 2011;9(8):1500-1507. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x.
 9. Agterof M.J., Schutgens R.E., Snijder R.J. et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT proBNP level. *Thromb. Haemost.* 2010;8(6):1235-1241. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x.
 10. Sogaard K.K., Schmidt M., Pedersen L., Horvath-Puho E., Sorensen H.T. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130:829-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009107.
 11. Jen W.Y., Jeon Y.S.J., Kojodjojo P. et al. New Model for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018. doi: 10.1177/1076029618808922.
 12. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389.
 13. Bongarzoni A., Rossi A., Tassinario G. et al. Prognosi a breve e a lungo termine dell'Embolia Polmonare acuta: dati dall'Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). In Comunicazione orale. 46° CONGRESSO NAZIONALE DI CARDIOLOGIA ANMCO, Milano, 4-6 giugno, 2015.
 14. Tzoran I., Brenner B., Papadakis M. et al. VTE registry: what can be learned from RIETE? *Rambam Maimonides Med. J.* 2014. doi: 10.5041/RMMJ.10171.
 15. Verso M., Agnelli G., Ageno W. et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: the MASTER registry. *Thrombosis research*. 2011;130(3):369-73. doi: 10.1016/j.thromres.2012.04.003.
 16. Rodger M.A., Scarvelis D., Kahn S.R. et al. Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thrombosis Research*. 2016;143:152-158. doi: 10.1016/j.thromres.2016.03.028.
 17. D'Agostino C., Zonzin P., Enea I. et al. ANMCO Position Paper: long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. *Eur Heart J.* 2017;19:D309-D332. doi: 10.1093/eurheartj/sux030.
 18. Satpanich P., Rojnuckarin P. Risk factors for venous thromboembolism (VTE) recurrences in Thai patients without cancer. *Hematology*. 2019;24(1):159-165. doi: 10.1080/10245332.2018.1535535.
 19. Puurunen M.K., Gona P.N., Larson M.G. et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study Author links open overlay panel. *Thrombosis Research*. 2016;145:27-33. doi: 10.1016/j.thromres.2016.06.033.
 20. Kearon C., Spencer F.A., O'Keefe D., D-Dimer Testing to Select Patients With a First Unprovoked Venous Thromboembolism Who Can Stop Anticoagulant Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):27-34. doi: 10.7326/M14-1275.



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ 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.

Особенности реакции венозного кровотока нижних конечностей НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ ПРОБУ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.Ф. ВАГАПОВ¹, В.М. БАЕВ¹, С.В. ЛЕТАГИНА²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26² Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Пермскому краю»: 614064, Россия, г. Пермь, ул. Героев Хасана, д. 47А**Информация об авторах:**

Вагапов Тимур Фаритович – аспирант Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(952) 322-68-19; e-mail: Timur.vagapov-perm@yandex.ru

Баев Валерий Михайлович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(912) 882-83-88; e-mail: VMBaev@Hotmail.com

Летягина Светлана Витальевна – врач ультразвуковой диагностики госпиталя Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Пермскому краю»; e-mail: Sveet.L@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Выполнен сравнительный анализ динамики параметров ангиоскопии вен нижних конечностей при ортостазе между пациентами мужского пола (возраст 30–50 лет) с артериальной гипертензией (тестовая группа – 60 человек) и нормальным артериальным давлением (контрольная группа – 27 человек). Ортостатическая проба у всех обследуемых пациентов характеризовалась достоверным увеличением диаметра и площади сечения вен при снижении скорости кровотока. Однако у пациентов с гипертензией увеличение площади сечения вен было достоверно меньшим, чем в группе контроля. При ортостазе падение скорости кровотока в общей бедренной вене у мужчин с гипертензией было меньшим, чем у мужчин контрольной группы. В большой поверхностной вене зафиксировано большее снижение скорости кровотока, чем в группе контроля. При гипертензии увеличения числа рефлюксов при ортостазе не зафиксировано. Таким образом, для гипертонии у мужчин характерна измененная реакция венозного кровотока на ортостаз как в глубоких, так и в поверхностных венах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вены нижних конечностей, мужчины

Для цитирования: Вагапов Т.Ф., Баев В.М., Летягина С.В. Особенности реакции венозного кровотока нижних конечностей на ортостатическую пробу у мужчин с артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2019; 5: 86-89. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-86-89>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of the reaction of the lower limbs venous blood flow to the orthostatic test IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Timur F. VAGAPOV¹, Valery M. BAEV¹, Svetlana V. LETYAGINA²¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 614990, Russia, Perm, 26, Petropavlovskaya St.² Federal Public Health Institution «Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Perm Territory»: 614064, Russia, Perm, 47A, Heroev Khasana St.**Author credentials:**

Vagapov Timur Faritovich – postgraduate student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(952) 322-68-19; e-mail: Timur.vagapov-perm@yandex.ru

Baev Valery Mikhailovich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Care of the Faculty of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel: +7(912) 882-83-88; e-mail: VMBaev@Hotmail.com
Letyagina Svetlana Vitalievna – doctor of ultrasonic diagnostics of the hospital of the Federal Public Health Institution «Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Perm Territory»; e-mail: Sveet.L@yandex.ru

A comparative analysis of the dynamics of lower limb vein angioscopy parameters in case of orthostasis between male patients (age 30–50 years) with arterial hypertension (test group – 60 people) and normal arterial pressure (control group – 27 people) was made. Orthostatic sample in all examined patients was characterized by a reliable increase in the diameter and area of vein section at a decrease in blood flow rate. However, in patients with hypertension the increase in the area of vein section was significantly less than in the control group. In orthostasis, the drop in blood flow rate in the total femoral vein was lower in men with hypertension than in men in the control group. In the great saphenous vein, a larger decrease in blood flow velocity was recorded than in the control group. In hypertension, no increase in the number of refluxes was recorded in orthostasis. Thus, hypertension in men is characterized by altered reaction of venous blood flow to orthostasis in both deep and saphenous veins.

Keywords: arterial hypertension, lower limb veins, men

For citing: Vagapov T.F., Baev V.M., Letyagina S.V. Peculiarities of the reaction of the lower limbs venous blood flow to the orthostatic test in men with arterial hypertension. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 86–89. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-86-89>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ), проблемы оценки рисков и эффективной терапии остаются не до конца решенными [1]. Выявляемая у пациентов с АГ коморбидность с различными заболеваниями несет в себе дополнительные риски неблагоприятного прогноза, проблемы эффективности гипотензивной терапии и дополнительные финансовые расходы [2]. Особый интерес представляет коморбидность АГ с хроническими сосудистыми заболеваниями, в частности с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей – частой патологией в популяции взрослых пациентов. Результаты немногочисленных исследований показали, что АГ и венозный кровоток, в том числе нижних конечностей, взаимосвязаны между собой в регулировании тонуса и емкости артерий и вен [3–5]. Существует мнение, что АГ способствует развитию ХЗВ и тяжелых трофических расстройств нижних конечностей [6, 7]. Нарушения венозного кровообращения нижних конечностей при АГ могут влиять на развитие осложнений, например при ортостазе, особенно при гипотензивной терапии [2]. Целью работы была сравнительная оценка реакции вен нижних конечностей на ортостатическую пробу у мужчин с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Объект исследования – мужчины с АГ (сотрудники органов МВД России). Предмет исследования – структура и функция вен нижних конечностей. Тип исследования – динамический, нерандомизированный. Объем исследования – 60 человек с АГ (тестовая группа) и 27 мужчин с нормальным артериальным давлением (контрольная группа). Критерий включения в тестовую группу: мужской пол, наличие АГ, возраст 30–50 лет. Критерий включения в контрольную группу: мужской пол, нормальный уровень артериального давления, возраст 30–50 лет. Критерии исключения для пациентов обеих групп: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные ОРВИ в течение последних 2 недель; острые инфекционные заболевания; хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломеруло-

нефрит); ДЗСТ; анемию; гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и ДПК; острые и хронические заболевания почек; профессиональные спортсмены; переломы костей ног в анамнезе; операции на костях, сосудах, мышцах ног; травмы позвоночника и головного мозга; органические заболевания ЦНС и спинного мозга. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю». Пациенты контрольной группы обследованы во время ежегодного диспансерного осмотра. В тестовой группе у 7 пациентов АГ была установлена впервые, 53 пациента поступили в стационар с неконтролируемой гипертензией. Стаж болезни (со слов пациентов) составил от 1 года до 20 лет. Медиана и 25–75-й перцентили стажа болезни были 6 (3–8) лет. 18 (30%) пациентов тестовой группы сообщают о постоянном приеме гипотензивных препаратов. Характеристика групп представлена в *таблице 1*.

Ангиосканирование проводили дважды: в покое, лежа после 15-минутного отдыха и в течение первой минуты ортостаза [8]. Исследовали кровоток глубоких вен на примере общей бедренной вены (ОБВ) и поверхностных вен на примере большой поверхностной вены (БПВ) в стандартных «ультразвуковых окнах» с помощью цветного ультразвукового сканера iU22 xMatrix (Phillips, США,

● **Таблица 1.** Характеристика тестовой и контрольной групп
● **Table 1.** Characteristics of test and control groups

Параметр	Тестовая группа, n = 60	Контрольная группа, n = 27	P
	Me (Q ₁ –Q ₃)		
Возраст, лет	43 (38–46)	40 (39–43)	0,16
Рост, см	176 (173–181)	177 (174–181)	0,39
Вес, кг	99 (89–102)	80 (75–87)	0,001
САД, мм рт. ст.	148 (144–155)	124 (121–125)	0,001
ДАД, мм рт. ст.	101 (92–108)	82 (81–84)	0,001
ЧСС, в мин.	76 (68–78)	66 (64–72)	0,001

Примечание. P – уровень значимости различия.

● **Таблица 2.** Результаты сравнительного анализа параметров структурно-функциональных свойств правой ОБВ при ортостазе у пациентов тестовой ($n = 60$) и контрольной ($n = 27$) групп

● **Table 2.** Results of the comparative analysis of the parameters of structural and functional properties of the right CFV in patients with orthostasis in the test ($n = 60$) and control ($n = 27$) groups

Параметр	До пробы	После пробы	Р
	Me (Q ₁ -Q ₃)		
Тестовая группа			
Диаметр, мм	8,8 (7,7–10,0)	14,6 (12,9–17,2)	<0,05
Площадь просвета, мм ²	60,1 (46,6–78,5)	167,4 (130,7–232,4)	<0,05
Скорость кровотока, см/с	26,3 (21,4–30,1)	11,2 (8,6–12,6)	<0,05
Контрольная группа			
Диаметр, мм	8,2 (7,1–9,7)	13,8 (13,2–15,6)	<0,05
Площадь просвета, мм ²	52,8 (38,5–77,0)	149,6 (132,7–193,6)	<0,05
Скорость кровотока, см/с	30,0 (25,2–35,5)	12,6 (12,0–14,2)	<0,05

Примечание. Р – уровень значимости различия.

2014) и линейного датчика 3–9 МГц [9]. Оценивали параметры в абсолютных цифрах: диаметр и площадь сосуда, скорость кровотока, а также величину динамики при ортостазе (как соотношение исходного параметра к параметру). Изучали частоту венозных рефлюксов до и во время пробы. Место исследования – госпиталь ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (начальник госпиталя М.Г. Нечаева). Период исследования: сентябрь 2017 г. – май 2018 г. Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании были утверждены этическим комитетом ПГМУ (протокол №6 от 28 июня 2017 г.). Все добровольцы дали письменное согласие на обследование.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.1 (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009) с помощью непараметрической статистики, так как анализ основных изучаемых показателей на нормальность распределения с помощью критерия Н. Лиллиефорса выявил их асимметрию ($p < 0,05$). Результаты описательной статистики представлены как медиана (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Различия значений вариационных рядов зависимых групп оценивали по критерию F. Wilcoxon, для независимых групп – U критерий Манна – Уитни. Для анализа связанных измерений применяли критерий McNemar's. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При ангиосканировании ОБВ и БПВ при ортостазе как в тестовой, так и в контрольной группе удалось выявить динамику изучаемых параметров. В тестовой группе при исследовании ОБВ зафиксировано увеличение медианы диаметра на 66% и площади сечения сосуда на 179%, падение скорости кровотока на 57% (табл. 2).

Однако в тестовой группе увеличение медианы площади было достоверно меньшим, чем в группе контроля,

где рост составил 181% ($p < 0,05$). В тестовой группе падение скорости кровотока при пробе было достоверно меньшим, чем в контрольной группе, – 58% ($p < 0,05$). Различий в величине динамики диаметра ОБВ между группами не выявлено. Рефлюксы в ОБП как в покое, так и при ортостазе не были зафиксированы.

При исследовании БПВ в тестовой группе отмечено увеличение диаметра на 11% и площади сечения вены на 25%, падение скорости кровотока на 29% (табл. 3).

В тестовой группе увеличение площади оказалось достоверно меньшим, чем в контрольной группе, – 37% ($p < 0,05$). Падение скорости кровотока в тестовой группе оказалось достоверно большим, чем у пациентов группы контроля, – 8% ($p < 0,05$). Достоверных различий между группами в динамике диаметра БПВ во время пробы не зафиксировано.

У пациентов тестовой группы в БПВ перед пробой были зарегистрированы рефлюксы у 6 человек (10%), а после пробы – только у 4 (7%). При этом рефлюксы после ортостаза подтвердились у 2 пациентов, у 2 пациентов рефлюксы были диагностированы только при пробе, что по результатам сравнения методом Мак-Нимара не подтверждает достоверных различий в динамике ($p = 0,48$), таким образом, увеличения или уменьшения общего числа рефлюксов при ортостазе мы не зафиксировали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что при ИАГ реакция на ортостаз отличается от реакции вен группы контроля. Для мужчин с ИАГ характерной реакцией на ортостатическую пробу в глубоких венах нижних конечностей является меньшее увеличение диаметра и меньшее падение скорости кровотока, для поверхностных вен – меньшее увеличение диаметра и большее падение скорости кровотока.

● **Таблица 3.** Результаты сравнительного анализа параметров структурно-функциональных свойств правой БПВ при ортостазе у пациентов тестовой ($n = 60$) и контрольной ($n = 27$) групп

● **Table 3.** Results of the comparative analysis of the parameters of structural and functional properties of the right GSV in orthostasis patients in the test ($n = 60$) and control ($n = 27$) groups

Параметр	До пробы	После пробы	Р
	Me (Q ₁ -Q ₃)		
Тестовая группа			
Диаметр, мм	3,5 (2,7-3,9)	3,9 (3,8-4,4)	<0,05
Площадь просвета, мм ²	9,5 (5,6-11,6)	11,9 (11,3-15,1)	<0,05
Скорость кровотока, см/с	10,6 (9,8-12,1)	7,5 (5,7-8,3)	<0,05
Контрольная группа			
Диаметр, мм	3,2 (2,7-3,9)	3,8 (3,6-4,6)	<0,05
Площадь просвета, мм ²	8,2 (5,5-12,1)	11,2 (10,0-16,6)	<0,05
Скорость кровотока, см/с	9,8 (8,1-13,2)	9,0 (8,4-9,2)	<0,05

Примечание. Р – уровень значимости различия.

сти кровотока. Различие между группами в реакции на ортостаз мы связываем в первую очередь с наличием АГ.

В норме у человека при ортостазе происходит смещение объема крови, порядка 500–700 мл, в нижнюю часть туловища и в большей степени в вены нижних конечностей. Оптимальный контроль за реакцией осуществляется за счет неповрежденной структуры и функции сердца и сосудов. Состояние вен и скелетных мышц нижних конечностей, состояние вегетативной регуляции играют важную роль в поддержании адекватного кровотока у человека [10]. При ортостазе увеличение крови в венах нижних конечностей сопровождается увеличением внутривенного давления, что сопровождается их адекватным, физиологическим расширением [11].

Меньшее расширение глубоких и поверхностных вен при ИАГ, зафиксированное в нашем исследовании, мы объясняем наличием повышенного венозного давления – флебогипертензией [12]. Повышение венозного давления является одним из ведущих патогенетических механизмов формирования ХЗВ [4, 13–15]. Поэтому сочетание АГ и ХЗВ у одного пациента в клинической практике регистрируется с высокой частотой. Такое сочетание отмечается, по данным литературы, от 35,9 до 84,1% случаев [16–18].

Мы предполагаем, что у наблюдаемых пациентов наличие АГ способствует развитию ХЗВ. Не исключено, что наряду с АГ на особенность динамики венозного кровотока при ортостатической пробе влияет больший вес

пациентов тестовой группы, который был на 19 кг больше, чем в контрольной, что тоже можно считать дополнительным фактором риска развития ХЗВ [13].

Таким образом, независимо от причины ХЗВ, лечение АГ у мужчин должно учитывать характер венозных нарушений нижних конечностей [2]. Вполне вероятно, что имеющаяся патология артериального и венозного кровотока, особенно с возрастом, имеет самые неблагоприятные прогностические последствия в виде развития сердечно-сосудистых осложнений, тромбозов и нарушения микроциркуляции органов и систем [18].

ВЫВОДЫ

1. Ортостатическая проба у пациентов тестовой и контрольной групп характеризовалась достоверным увеличением диаметра и площади сечения ОБВ и БПВ при снижении скорости кровотока. Однако в тестовой группе увеличение площади сечения ОБВ и БПВ было достоверно меньшим, чем в группе контроля.
2. При ортостазе падение скорости кровотока в ОБВ у мужчин тестовой группы было меньшим, чем в контрольной группе, а в БПВ снижение скорости кровотока было более значительным, чем в контрольной группе.
3. В тестовой группе увеличения числа рефлюксов при ортостазе не зафиксировано.



Поступила/Received 15.11.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2017ACC/AHA/AAA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
2. Хлынова О.В. Взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем у больных артериальной гипертензией и их прогностическая значимость для оптимизации гипотензивной терапии: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Пермь, 2003. 37 с. [Khlinova O.V. Relationship of structural and functional parameters of heart, arterial and venous systems in patients with arterial hypertension and their prognostic significance for optimization of hypotensive therapy: extended abstract of Dr. of Sci. (Med) dissertation. Perm, 2003. 37 p.] (In Russ).
3. Туев А.В., Хлынова О.В. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. *Российский кардиологический журнал*. 2003;5:39–41. doi: 10.15829/1560-4071-2003-5-39-41. [Tuev A.V., Khlinova O.V. State of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in different age groups. *Russian cardiologist journal [Rossijskij kardiologicheskij zhurnal]*. 2003;5:39–41. doi: 10.15829/1560-4071-2003-5-39-41.] (In Russ).
4. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Гориева Ш.Б., Павлова Т.С. Взаимосвязь функции веноулярно-отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник*. 2008;2(XV):21–31. [Fedorovich A.A., Rogozha A.N., Gorieva S.B., Pavlova T.S. Interrelation of the functions of the venular part of the vascular bed with the daily rhythm of arterial pressure in normal and hypertension. *Cardiology newsletter [Kardiologicheskij vestnik]*. 2008;2(XV):21–31.] (In Russ).
5. Хлынова О.В., Туев А.В., Щекотов В.В. Варианты венозной дисфункции у больных гипертонической болезнью с различными гемодинамическими вариантами заболевания. *Терапевтический архив*. 2003;12(75):36–38. [Khlinova O.V., Tuev A.V., Shchekotov V.V. Venous dysfunction variants in patients with hypertension with different hemodynamic variants of the disease. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2003;12(75):36–38.] (In Russ).
6. Clark A., Harvey I., Fowkes F.G. Epidemiology and risk factors for varicose veins among older people: cross-sectional population study in the UK. *Phlebology*. 2010;25(5):236–240. doi: 10.1258/phleb.2009.009045.
7. Makivaara L.A., Ahti T.M., Luukkaala T., Hakama M., Laurikka J.O., Mäkiivaara L.A. et al. Arterial disease but not hypertension predisposes to varicose veins. *Phlebol*. 2008;23(3):142–146. doi: 10.1258/phleb.2007.007058.
8. Черкасова В.Г. Методы исследования вегетативной нервной системы: метод, рекомендации. Пермь: ПГМА, 2010. 24 с. [Cherkasova V.G. Methods of vegetative nervous system research: method, recommendations. Perm: PGMA, 2010. 24 p.] (In Russ).
9. Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: «Эксмо», 2015. 456 с. [At'kov O.Yu.; Balakhonova T.V.; Gorokhova S.G. Ultrasound examination of the heart and vessels. M.: «Eksmo», 2015. 456 p.] (In Russ).
10. Gutkin M., Stewart J.M. Orthostatic Circulatory Disorders: From Nosology to Nuts and Bolts. *Am J Hypertens*. 2016;29(9):1009–19. doi: 10.1093/ajh/hpw023.
11. Klabunde R.E. Cardiovascular Physiology Concepts. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 256 p.
12. Шумилина М.В. Нарушения венозного кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Клиническая физиология кровообращения*. 2013;3:5–16. [Shumilina M.V. Venous circulation disorders in patients with cardiovascular pathology. *Clinical physiology of blood circulation [Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya]*. 2013;3:5–16.] (In Russ).
13. Raffetto J.D. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surg Clin North Am*. 2018;98(2):337–347. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.002.
14. Расмуссен Т., Клауз Л., Тоннессен Б. Руководство по ангиологии и флебологии. М.: Литтерра, 2010. 560 с. [Rasmussen T., Claus L., Tonnesen B. Angiology and phlebology manual. M.: Litterra, 2010. 560 p.] (In Russ).
15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013;2(2):1–48. [Russian Clinical Recommendations on Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Phlebology [Flebologiya]*. 2013;2(2):1–48.] (In Russ).
16. Роднянский Д.В., Фокин А.А., Агаханян А.Р. Особенности комплексного лечения декомпенсированных стадий хронической венозной недостаточности нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста. *Флебология*. 2008;1(2):31–37. [Rodnyansky D.V., Fokin A.A., Agakhanyan A.R. Features of complex treatment of decompensated stages of chronic venous insufficiency of lower limbs in elderly and senile patients. *Phlebology [Flebologiya]*. 2008;1(2):31–37.] (In Russ).
17. Минаева Н.К. Возможности реабилитации инвалидов с заболеваниями вен нижних конечностей в республике Коми. *Флебология*. 2012;6(2):45–106. [Minayeva N.K. Possibilities of rehabilitation of disabled people with the diseases of lower limbs veins in the Republic of Komi. *Phlebology [Flebologiya]*. 2012;6(2):45–106.] (In Russ).
18. Chaar C.I.O. Current Management of Venous Diseases. New York: Springer, 2018. 571 p.

Возможности коэнзима Q10 в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью

И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Ж.М. СИЗОВА¹, В.Л. ЗАХАРОВА¹, К.А. АЛИБЕЙЛИ^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная медико-санитарная часть № 119 Федерального медико-биологического агентства»: 127018, Россия, г. Москва, ул. Суцевский Вал, д. 24

Информация об авторах:

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-42-02; e-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Захарова Валерия Леонидовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(499) 317-65-01
Алибейли Кеклик Ахмедага кызы – аспирант кафедры медико-социальной эксперти-

зы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); врач-терапевт Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная медико-санитарная часть № 119 Федерального медико-биологического агентства»; тел.: +7(499) 317-65-01

РЕЗЮМЕ

Цель исследования состояла в изучении влияния коэнзима Q10 в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на показатели качества жизни в сравнении с традиционной терапией без добавления коэнзима Q10. В исследование были включены 75 больных ХСН 1–3 ФК, осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС) с инфарктом миокарда в анамнезе. В сравнительном аспекте анализировались динамика физического и психологического компонентов качества жизни больных ХСН 1–3 ФК под влиянием традиционной терапии и традиционной терапии с добавлением коэнзима Q10. Показатели качества жизни, определенные на основании опросников EQ-5D-DL и SF-36, дополняя картину болезни, являются многофакторным критерием оценки состояния больных ХСН 1–3 ФК. Улучшение показателей качества жизни более выражено под влиянием традиционной терапии с добавлением коэнзима Q10.

Ключевые слова: коэнзим Q10, ишемическая болезнь сердца, качество жизни, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Алибейли К.А. Возможности коэнзима Q10 в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и его влияние на показатели качества жизни. *Медицинский совет*. 2019; 5: 90-95. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-90-95>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of coenzyme Q10 as a part of complex therapy of patients with chronic heart failure

AND ITS INFLUENCE ON INDICATORS OF QUALITY OF LIFE

Zhanna M. SIZOVA¹, Valeria L. ZAKHAROVA¹, Keklik A. ALIBEYLY^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

² Federal State Budgetary Healthcare Institution «Central Medical and Sanitary Part No. 119 of the Federal Medical and Biological Agency»: 127018, Russia, Moscow, Sushevsky Val str., 24

Author credentials:

Sizova Zhanna Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of

Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-42-02; e-mail: sizova-klinfarma@mail.ru.

Zakharova Valeria Leonidovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy at the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(499) 317-65-01
Alibeyli Keklik Ahmedaga kizi – post-graduate

student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University

named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); physician-therapist of the Federal State Budgetary Institution of Health «Central Medical and Sanitary Unit No. 119 of the Federal Ministry of Health”

ABSTRACT

The research objective consisted in studying of influence of coenzyme Q10 as a part of complex therapy of patients with the chronic heart failure (CHF) on indicators of quality of life in comparison with traditional therapy without coenzyme Q10 addition. The research included 75 patients with CHF 1-3 of FC, the coronary heart disease (CHD) which complicated a current with a myocardial infarction in the anamnesis. In comparative aspect were analyzed dynamics of physical and psychological components of quality of life of patients with CHF 1-3 of FC under the influence of traditional therapy and traditional therapy with coenzyme Q10 addition. The indicators of quality of life defined on the basis of questionnaires of EQ-5D-DL and SF-36, supplementing a disease picture, are multiple-factor criterion for evaluation of a condition of patients with CHF 1-3 of FC. Improvement of indicators of quality of life is more expressed under the influence of traditional therapy with coenzyme Q10 addition.

Keywords: coenzyme Q10, coronary heart disease, quality of life, chronic heart failure

For citing: Sizova Zh.M., Zakharova V.L., Alibeyli K.A. Possibilities of coenzyme q10 as a part of complex therapy of patients with chronic heart failure and its influence on indicators of quality of life. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 90-95. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-90-95>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира [1, 2]. Вопреки значительным достижениям в современной кардиологии, широкому внедрению во врачебную практику новых эффективных средств терапии, ХСН является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Современный подход к лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной развитием ХСН, предполагает решение задач, направленных не только на увеличение продолжительности жизни пациента, но и на улучшение ее качества [3, 4]. «Качество жизни» (КЖ) чрезвычайно широкое, многогранное понятие, несравнимо более широкое, чем «уровень жизни». Это категория, далеко выходящая за пределы экономики. Во-первых, это социологическая категория, охватывающая все сферы общества, поскольку все они заключают в себе жизнь людей и ее качество. Во-вторых, КЖ имеет две стороны: объективную и субъективную. Критерием объективной оценки КЖ служат научные нормативы потребностей и интересов людей, по которым можно объективно судить о степени удовлетворения этих потребностей и интересов. С другой стороны, потребности и интересы людей индивидуальны и степень их удовлетворения могут оценить только сами субъекты. Они не фиксируются какими-либо статистическими величинами и практически существуют лишь в сознании людей и, соответственно, в их личных мнениях и оценках. Таким образом, оценка КЖ выступает в двух формах: степень удовлетворения научно обоснованных потребностей и интересов и удовлетворенность КЖ самих людей. В-третьих, КЖ не является категорией,

отделенной от других социально-экономических категорий, но объединяет многие из них, включает в себя их в качественном аспекте. В связи с этим, наряду с другими (экономическими, психосоциальными, технологическими и т.д.), были выделены и медицинские аспекты КЖ. Под медицинскими аспектами КЖ следует понимать влияние самого заболевания (его симптомов и признаков); ограничение функциональной способности, наступающее в результате заболевания; а также влияние лечения на повседневную жизнедеятельность больного.

Инструментами для оценки КЖ служат общие и специфические опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), которые создали возможность количественной оценки этого субъективного понятия, что позволило расширить представление врача о состоянии больного в целом [5]. Наиболее распространенными и часто употребляемыми общими опросниками для оценки КЖ являются SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) и анкета EQ-5D-5L [6].

Целью исследования явилось изучение влияния коэнзима Q10 в составе комплексной терапии больных ХСН на показатели КЖ в сравнении с традиционной терапией без добавления коэнзима Q10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 75 больных ХСН (54 мужчины (72%) и 21 женщина (28%), средний возраст 56,5 ± 18,5 года) 1–3 ФК (по NYHA), осложнившей течение ИБС. Все пациенты имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Функциональный класс ХСН распределялся следующим образом: 1 ФК диагностирован у 13 больных

(17,3%), 2 ФК – у 58 больных (77,4%), 3 ФК – у 4 больных (5,3%); средний ФК ХСН составил $1,88 \pm 0,46$. Средняя длительность ХСН составила 48 месяцев [10]. До начала исследования все пациенты получали традиционную терапию ХСН, включавшую ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики. Кроме этого, по поводу ИБС пациенты также получали антиагреганты, антикоагулянты, статины, нитраты, блокаторы кальциевых каналов. Для достижения цели настоящего исследования произвольным образом были сформированы 2 группы больных: 1-ю группу составили 42 пациента (муж. – 33 (78,6%), жен. – 9 (21,4%), средний возраст $63,5 \pm 6,1$ года), которым к традиционной терапии ХСН был дополнительно назначен коэнзим Q10 (водорастворимая форма, в дозе 2,0 мл/сут); 2-ю группу составили 33 пациента (муж. – 21 (63,6%), жен. – 12 (36,4%), средний возраст $59,1 \pm 7,7$ года), которые получали только традиционную терапию ХСН без добавления коэнзима Q10. Группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клиничко-анамнестическим показателям. Длительность наблюдения составила 12 недель.

В ходе исследования в сравнительном аспекте анализировалась динамика физического и психологического компонента как наиболее значимых показателей, определяющих уровень КЖ больных. Объективная оценка повседневной активности больных проводилась с использованием теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), который позволяет определить степень физической активности пациента и его толерантность к физическим нагрузкам. Тест проводили в коридоре длиной 35 м с дополнительной разметкой на полу через каждый метр. Время выполнения контролировали секундомером. В конце теста проводили опрос пациента касательно возникновения специфических жалоб: одышки, боли в груди или ногах, головокружения и др. Тест проводили дважды: в начале исследования и через 3 месяца лечения.

Традиционно критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются физикальные и лабораторно-инструментальные показатели. Однако они не способны охарактеризовать самочувствие пациента и его функционирование в повседневной жизни [7–9], поэтому оценку КЖ больных проводили с использованием двух опросников: EQ-5D-DL и SF-36.

Опросник EQ-5D-DL – европейский опросник оценки КЖ. Он не имеет какой-либо специфичности и может быть использован при любых заболеваниях, поэтому дает наиболее обобщенные сведения о дезадаптации человека в связи с болезнью на основании субъективного восприятия. Опросник EQ-5D-DL состоит из двух частей. Первая часть опросника оценивает статус здоровья на основании пяти компонентов: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль или дискомфорт, беспокойство и депрессия. Каждый из вопросов предполагает пять вариантов ответа в зависимости от выраженности проблемы. Респонденту предлагается выбрать один ответ на каждый вопрос. Вторая часть опросника представляет собой «шкалу здоровья» – вертикальную градуи-

рованную линейку, на которой «0» означает самое плохое состояние здоровья, а «100» – самое хорошее. Пациенту предлагается выбрать свою оценку самочувствия в настоящий момент в диапазоне от 0 до 100 баллов. Таким образом, показатели КЖ, определенные на основании опросника EQ-5D-5L, являются многофакторным критерием оценки состояния больных. Опросник MOS-SF-36 разработан в США J.E. Ware в 1993 г. на основе уже существующих опросников – General Psychological Well-Being и Health perceptions Questionnaire. Российскими исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998 г. была создана русскоязычная версия опросника SF-36, которая была использована для изучения качества жизни 2 114 жителей Санкт-Петербурга [10, 11]. Общий опросник здоровья MOS SF-36 является одним из наиболее распространенных методов измерения качества жизни, связанного со здоровьем. По данным MedLine за 2006 г., SF-36 в настоящее время используется в 95% научных исследований по изучению качества жизни при различных заболеваниях.

Опросник SF-36 включает в себя 36 пунктов по 8 шкалам. Для количественной оценки используют следующие характеристики:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием здоровья.
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), – влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP).
4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
5. Жизненная активность (Vitality – VT).
6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF).
7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE).
8. Психическое здоровье (Mental Health – MH).

Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равно 100. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по этому параметру. Перед подсчетом показателей шкал проводилась перекодировка ответов (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ). В нашей работе мы использовали оценку только физического компонента здоровья (шкалы PF и RP).

Все опросники заполнялись пациентами самостоятельно до начала исследования и через 12 недель наблюдения.

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью программы «STATISTIKA» (версия 6.1). Количественные переменные в двух независимых группах сравнивали непараметрическим методом при помощи U критерия Манна – Уитни. Достоверность (p) различий независимых групп по качественным признакам – непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 по Пирсону. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам ТШХ, проведенного до начала исследования, выявлено снижение толерантности к физической нагрузке у всех больных ХСН, осложнившей течение ИБС с ИМ в анамнезе, получающих традиционную терапию. Среднее расстояние, пройденное пациентами 1-й группы, составило $376,76 \pm 9,2$ м, а пациентами 2-й группы – $381,39 \pm 7,64$ м, что соответствует 2 ФК ХСН. Достоверных межгрупповых различий в результатах теста, проведенного до начала исследования, не выявлено ($p > 0,05$).

При проведении повторного ТШХ через 12 недель лечения в группе традиционной терапии ХСН с добавлением коэнзима Q10 средняя пройденная дистанция составила $444,4 \pm 10,44$ м, а в группе только традиционной терапии ХСН – $384,33 \pm 8,41$ м (табл. 1).

Таким образом, в 1-й группе больных выявлен достоверный прирост средней пройденной дистанции на 17,96% ($p \leq 0,01$). Указанный уровень толерантности к физическим нагрузкам по данным ТШХ соответствует 1 ФК ХСН. Во 2-й группе больных аналогичных изменений не выявлено, поскольку средняя пройденная дистанция через 12 недель лечения практически не изменилась – прирост составил

● **Таблица 1.** Результаты выполнения теста шестиминутной ходьбы больными хронической сердечной недостаточностью при традиционной фармакотерапии и традиционной фармакотерапии в сочетании с коэнзимом Q10 в течение 12 недель

● **Table 1.** Results of a six-minute walk test performed by patients with chronic heart failure in traditional pharmacotherapy and traditional pharmacotherapy in combination with coenzyme Q10 for 12 weeks

Группы больных	Среднее пройденное расстояние по данным ТШХ, м		Динамика
	До лечения	Через 12 недель	
1-я группа	$376,76 \pm 9,2$	$444,43 \pm 10,44$	+17,96% ($p < 0,01$)
2-я группа	$381,39 \pm 7,64$	$384,33 \pm 8,41$	+0,21% ($p > 0,05$)

0,21% ($p > 0,05$). Таким образом, в группе 2 не отмечено каких-либо существенных изменений в переносимости физических нагрузок на фоне традиционной терапии ХСН.

Анализ КЖ больных ХСН основан на субъективной оценке пациентами своего состояния, однако информация, полученная с помощью опросников, имеет стандартизованный характер.

В ходе исследования, по данным, полученным из опросника EQ-5D-DL, установлено, что пациенты обеих групп, страдающие ХСН и перенесшие инфаркт миокарда, имели снижение качества жизни (табл. 2). Однако до начала исследования пациенты 1-й группы имели снижение КЖ по некоторым пунктам несколько более выраженное, чем пациенты 2-й группы. Наибольшие трудности пациенты испытывали при ходьбе. При этом небольшие трудности испытывали 20 (47,6%) больных 1-й группы и

● **Таблица 2.** Динамика показателей качества жизни (по данным опросника EQ-5D-DL) у больных хронической сердечной недостаточностью под влиянием традиционной терапии и традиционной терапии в сочетании с коэнзимом Q10

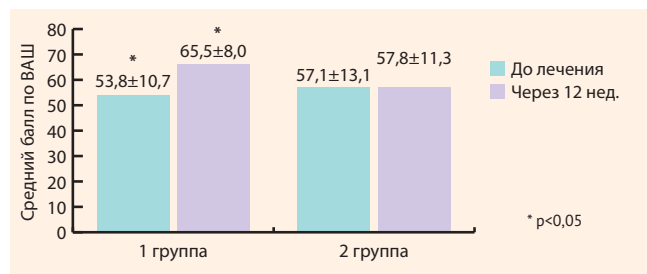
● **Table 2.** Dynamics of quality of life indicators (according to the questionnaire EQ-5D-DL) in patients with chronic heart failure under the influence of traditional therapy and traditional therapy combined with coenzyme Q10

Шкала опросника EQ-5D-DL	Группы лечения	Степень выраженности нарушений							
		1	2	3	4	1	2	3	4
		До лечения (кол-во больных, %)				Через 12 недель (кол-во больных, %)			
1. Подвижность	1	11 (26,1%)	20 (47,6%)	10 (23,8%)	1 (2,3%)	31 (73,8%)	10 (23,8%)	1 (2,3%)	0
	2	14 (42,4%)	17 (51,5%)	2 (6,1%)	0	18 (54,5%)	15 (45,4%)	0	0
2. Уход за собой	1	25 (59,2%)	14 (33,3%)	3 (7,1%)	0	33 (78,5%)	9 (21,4%)	0	0
	2	22 (66,6%)	9 (27,2%)	2 (6,1%)	0	21 (63,6%)	10 (30,3%)	2 (6,1%)	0
3. Привычная повседневная деятельность	1	15 (35,7%)	15 (35,7%)	11 (26,1%)	1 (2,3%)	29 (69,1%)	13 (30,9%)	0	0
	2	19 (57,5%)	11 (33,3%)	3 (9,1%)	0	15 (45,4%)	18 (54,5%)	0	0
4. Боль/дискомфорт	1	10 (23,8%)	24 (57,1%)	7 (16,6%)	1 (2,3%)	25 (59,5%)	16 (38,1%)	1 (2,3%)	0
	2	17 (51,5%)	15 (45,4%)	1 (3,1%)	0	16 (48,5%)	16 (48,5%)	1 (3,1%)	0
5. Тревога/депрессия	1	15 (35,7%)	18 (42,8%)	7 (16,6%)	2 (4,7%)	26 (61,9%)	13 (30,9%)	3 (7,2%)	0
	2	12 (36,3%)	14 (42,4%)	6 (18,2%)	1 (3,1%)	19 (57,6%)	8 (24,2%)	6 (18,1%)	0

Примечание. Степень выраженности нарушений: 1. Нет трудностей. 2. Небольшие трудности. 3. Умеренные трудности. 4. Выраженные трудности.

● **Рисунок 1.** Динамика показателей количественной оценки общего статуса здоровья у пациентов 1-й и 2-й групп по результатам изучения визуально-аналоговой шкалы

● **Figure 1.** Dynamics of the indicators of the general health status quantitative evaluation in patients of the 1st and 2nd groups according to the results of the visual-analogue scale study



17 (51,5%) больных 2-й группы; умеренные трудности – 10 (23,8%) больных 1-й группы и 2 (6,1%) больных 2-й группы; выраженные трудности – 1 (2,4%) и 0 (0%) больных 1-й и 2-й групп соответственно; никаких трудностей при ходьбе не испытывали 11 (26,2%) больных 1-й группы и 14 (42,4%) больных 2-й группы.

Уход за собой вызывал некоторые затруднения в среднем у 33–40% больных в обеих группах, при этом пациентов, испытывавших выраженные трудности в уходе за собой, не было ни в одной группе. Трудности в привычной повседневной деятельности от незначительной до выраженной степени в целом отметили почти 27 (64,3%) пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й группе таких пациентов оказалось 14 (42,4%). Боль или дискомфорт не испытывали 10 (23,8%) больных в 1-й группе и значительно большее количество пациентов во 2-й группе – 17 (51,5%). Количество больных, испытывающих чувство тревоги или депрессии той или иной степени выраженности, в обеих группах было сопоставимым: 27 (64,3%) больных в 1-й группе и 21 (63,7%) больной во 2-й группе (табл. 2).

Через 12 недель лечения в обеих группах отмечено улучшение показателей КЖ по результатам опросника EQ-5D-DL с преимуществом в 1-й группе. Причем наиболее значимый прирост отмечен по шкалам подвижности, привычной повседневной деятельности, тревоги и депрессии. Во 2-й группе динамика показателей КЖ оказалась менее выраженной, но наиболее значимый прирост отмечен также по шкалам подвижности и привычной повседневной деятельности (табл. 2).

Во второй части опросника EQ-5D-DL больные оценивали свое состояние здоровья на момент заполнения в единицах от 0 до 100 по визуально-аналоговой шкале, где 0 – наихудшее состояние здоровья, 100 – наилучшее состояние здоровья.

Средний балл по визуально-аналоговой шкале до начала исследования у больных в обеих группах достоверно не отличался и составил $53,8 \pm 10,7$ в 1-й группе, $57,1 \pm 13,1$ – во 2-й группе. Через 12 недель лечения в 1-й группе больных отмечено существенное увеличение среднего балла по визуально-аналоговой шкале до $65,5 \pm 8,0$ балла, тогда как данный показатель у больных 2-й группы существенно не изменился и составил $57,8 \pm 11,3$

балла, однако достоверных межгрупповых различий через 12 недель не выявлено (рис. 1).

Обработка данных, полученных в опроснике SF-36, проводилась с использованием инструкции, разработанной компанией «Эвиденс». Результаты представляются в виде оценок в баллах, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ [12]. Обязательными условиями анкетирования являлись индивидуальность и самостоятельность заполнения опросника респондентами [13].

Органические проявления соматического заболевания непосредственно влияют на КЖ пациента, внося в его жизнь различные ограничения. Показатели физического функционирования у пациентов, страдающих ХСН, в момент проведения исследования были снижены преимущественно за счет шкал жизненной активности, энергии и физической боли, дискомфорта.

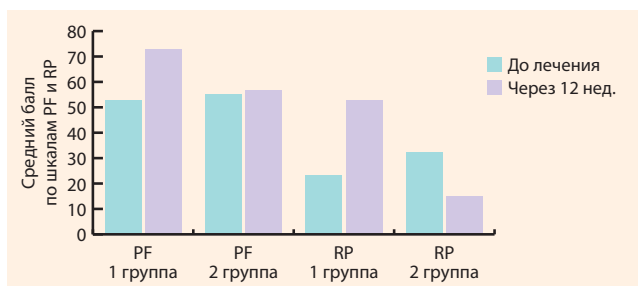
В ходе исследования физического компонента здоровья, представленного данными шкал физического функционирования (PF) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), наиболее низкие значения отмечены по шкале RP у больных в обеих группах без достоверных межгрупповых отличий (рис. 2).

Однако через 12 недель лечения наиболее значимое улучшение показателей физического компонента здоровья по обеим шкалам выявлено только в 1-й группе больных, тогда как в группе традиционной терапии показатель физического функционирования увеличился незначительно, а показатель ролевого функционирования имел явную тенденцию к снижению.

Не выявлено существенных различий в показателях обеих шкал пациентов обеих групп при разделении их по гендерному признаку: как среди мужчин, так и среди женщин самые низкие баллы выявлены именно по шкале ролевого функционирования. Таким образом, снижение физического функционирования вследствие основного заболевания, в данном случае ХСН, приводит к значитель-

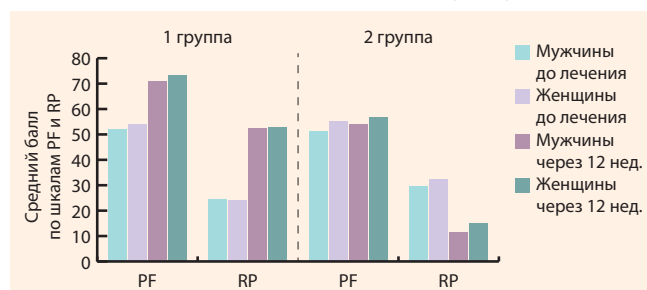
● **Рисунок 2.** Динамика показателей физического компонента здоровья (физического и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, – PF и RF) у больных хронической сердечной недостаточностью под влиянием традиционной терапии и традиционной терапии в сочетании с коэнзимом Q10

● **Figure 2.** Dynamics of physical component of health (physical and role functioning due to physical condition – PF and RF) in patients with chronic heart failure under the influence of traditional therapy and traditional therapy in combination with coenzyme Q10



● **Рисунок 3.** Динамика показателей физического компонента здоровья (физического и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, – PF и RF) у больных хронической сердечной недостаточностью под влиянием традиционной терапии и традиционной терапии в сочетании с коэнзимом Q10 в зависимости от пола

● **Figure 3.** Dynamics of physical component of health (physical and role functioning due to physical condition – PF and RF) in patients with chronic heart failure under the influence of traditional therapy and traditional therapy in combination with coenzyme Q10 depending on gender



ному снижению ролевого функционирования, стирая при этом гендерные различия между пациентами (рис. 3).

Наибольший прирост показателей качества жизни в первой группе пациентов наблюдался по шкале RP, в то время как во второй группе по этой же шкале отмечался резкий спад, что свидетельствует о значительном ограничении физического состояния пациентов в повседневной деятельности, в отличие от первой группы. На фоне приема коэнзима Q10 у пациентов 1-й группы также отме-

чался прирост по шкале PF, при этом у пациентов, принимающих только традиционную терапию, данный показатель сохранился на низком уровне, что говорит о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение влияния коэнзима Q10 в составе комплексной терапии больных ХСН 1–3 ФК на показатели КЖ в сравнении с традиционной терапией без добавления коэнзима Q10 показало, что:

1. Хроническая сердечная недостаточность 1–3 ФК, осложнившая течение ИБС, приводит к значительному снижению физического и психологического компонентов качества жизни больных.
2. Для общей оценки качества жизни больных ХСН 1–3 ФК можно использовать опросники SF-36 и EQ-5D-5L.
3. Применение коэнзима Q10 в дозе 2,0 мл в составе комплексной терапии ХСН 1–3 ФК в сравнении с традиционной терапией оказывает достоверное положительное влияние на толерантность к физическим нагрузкам, увеличивая пройденную дистанцию по данным теста шестиминутной ходьбы.
4. Включение коэнзима Q10 в состав комплексной терапии больных ХСН 1–3 ФК в течение 12 недель оказывает существенное влияние на показатели качества жизни больных, достоверно улучшая физический и психологический компоненты здоровья по данным опросников EQ-5D-5L и SF-36.



Поступила/Received 27.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93(9): 1137-46. DOI:10.1136/hrt.2003.025270.
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2016;17(5):299-305. doi: 10.18087/rhfj.2016.5.2239. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. doi:10.18087/rhfj.2016.5.2239]. (In Russ).
3. Кром И.Л., Еругина М.В., Сазанова Г.Ю. Оценка медицинской помощи в контексте качества жизни больных ишемической болезнью сердца. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-6:1174-1177. [Krom I.L., Erugina M.V., Sazanova G.Y. Assessment of health care in the context of quality of life with the patients with coronary heart disease. *Fundamental researches*. 2015;1-6:1174-1177]. (In Russ).
4. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*. 2012;5(97):6-11. [Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions study. *Russ J Cardiol*. 2012;5(97):6-11]. (In Russ).
5. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты много-центрального исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):36-48. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852. [Amirdjanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I. et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36-48. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852]. (In Russ).
6. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: *QualityMetric Incorporated*. 2000; 150 p.
7. Lahoud R., Brennan D., Cho L. Comparing SF-36 score versus biomarkers to predict mortality in primary cardiac prevention patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63(12):23-36.
8. Кашкина Н.В., Боталов Н.С., Некрасова Ю.Э. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36. *Международный студенческий вестник*. 2018;5. URL: <http://eduherald.ru/r/article/view?id=18667>. [Kashkina N.V., Botalov N.S., Nekrasova J.E. The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the sf-36 questionnaire. *International Student Scientific Journal*. 2018;5. URL: <http://eduherald.ru/r/article/view?id=18667>]. (In Russ).
9. Маль Г.С., Дудка М.В., Бушуева О.Ю. и др. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36. *Качественная клиническая практика*. 2016;2:52-56. [Mal G.S., Dudka M.V., Bushueva O.Yu. et al. The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the SF-36 questionnaire. *Good Clinical Practice*. 2016;2:52-56].
10. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. *Качественная клиническая практика*. 2010;1:56-58. [Afanasyeva E.V. Estimate of quality of life associated with health. *Good clinical practice*. 2010;1:56-58].
11. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. СПб.: ИД «Нева»; М.: «Олма-Пресс Звездный мир», 2007; 320 с. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidance to research of the quality of life in medicine. St.Pb.: Neva; M.: Olma-Press Zvezdny mir, 2007; 320 p.].
12. Пономарев Д.С. К вопросу оценки качества жизни у больных с гипертонической болезнью. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2014;1(3):168-173. [Ponomarev D.S. To the question of assessing the quality of life in patients with hypertension. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2014;1(3):168-173]. (In Russ).
13. Кувшинова Н.Ю. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью сердца во взаимосвязи с эмоционально-личностными характеристиками. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010;3(2):397-401. [Kuvshinova N.Y. Assessment of life's quality of ischemic heart disease patients taking into account their emotional and personal characteristics. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2012;3(2):397-401]. (In Russ).



VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

18–20 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

СОВМЕСТНЫЙ ПРОЕКТ

