



Medicinskiy sovet

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 16

MEDICAL COUNCIL



КАРДИОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакторы: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,
ул. Бакунинская, 71, стр. 10
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25/26/27
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.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.

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.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 16 сентября 2019 г.
Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	08.02.2019
№2	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	28.02.2019
№4	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	15.03.2019
№5	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	20.03.2019
№6	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	09.04.2019
№8	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.05.2019
№10	Онкология <i>Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович</i>	20.06.2019
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	15.06.2019
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2019
№15	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	10.10.2019
№16	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович</i>	30.09.2019
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2019
№19	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	03.11.2019
№20	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	03.11.2019
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.12.2019



Founder and publisher:
 Remedium Group LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
 e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina, Natalia Marchenko, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
 podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,
 Moscow, 105082, Russia
 e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.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
 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.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.
 The Issue was sent to the printer on September 16, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2019

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



The list of thematic issues of the journal

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	03.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фомасхов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Главный редактор журнала:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Evgeniy V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandendplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gaslina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости	7
Артериальная гипертензия	
<i>Г.Н. Гороховская, В.Л. Юн, А.И. Мартынов, Ю.А. Васюк, С.В. Моисеенко</i> Современные возможности фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика в лечении артериальной гипертензии	10
Ишемическая болезнь сердца	
<i>И.А. Алексеева, Т.Е. Колмакова, М.В. Ежов</i> Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность	21
<i>Е.В. Филиппов, К.А. Мосейчук</i> Аторвастатин у пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка	28
<i>О.В. Аверков</i> Место ривароксабана в лечении пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца	34
Сердечная недостаточность	
<i>С.Г. Канорский, В.П. Павловец</i> Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами	42
<i>Д.И. Трухан, Е.Л. Давыдов</i> Хроническая сердечная недостаточность: актуальные аспекты лечения в реальной клинической практике	50
Антитромботическая терапия	
<i>В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш</i> Рациональный подход к деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии: возможности клопидогрела	60
Коморбидный пациент	
<i>Л.И. Кудрявцева, Е.В. Филиппов</i> Ассоциации генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста	68
Практика	
<i>И.В. Счастливец, К.В. Лобастов, С.Н. Цаплин, Д.С. Мкртычев</i> Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория	72
<i>С.А. Мартынов, М.Ш. Шамхалова</i> Гиперфосфатемия при хронической болезни почек	78
<i>В.В. Генкель, А.С. Кузнецова, В.А. Сумеркина, А.О. Салашенко, Е.В. Лебедев, И.И. Шапошник</i> Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	86
Симпозиумы	
<i>Ю.В. Евсютина</i> Современные возможности контроля артериального давления и снижения сердечно-сосудистых рисков. По материалам XXVI конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио Саммита	94

Content

News	7
Arterial hypertension	
<i>G.N. Gorokhovskaya, V.L. Yun, A.I. Martynov, Y.A. Vasyuk, S.V. Moiseenko</i> Current perspectives on fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination therapy in the management of arterial hypertension.	10
Ischemic heart disease	
<i>I.A. Alekseeva, T.E. Kolmakova, M.B. Ezhov</i> Fixeddose combination of rosuvastatin + ezetimibe: ease of use, safety and efficacy	21
<i>E.V. Filippov, K.A. Moseychuk</i> Atorvastatin in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction ..	28
<i>O.V. Averkov</i> The Role of Rivaroxaban in the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease	34
Heart failure	
<i>S.G. Kanorskiy, V.P. Pavlovets</i> First experience of using sacubitril/valsartan in women with heart failure and breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy.	42
<i>D.I. Trukhan, E.L. Davydov</i> Chronic heart failure: actual aspects of treatment in real clinical practice.	50
Antithrombotic therapy	
<i>V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash</i> A Rational Approach to a De-Escalation of Double Antithrombotic Therapy: The Possibilities of Clopidogrel	60
Comorbid patient	
<i>L.I. Kudryavtseva, E.V. Filippov</i> Associations of aldosterone synthase gene polymorphism and atrial fibrillation affected by coronary heart disease in elderly and senile patients	68
Practice	
<i>I.V. Schastlivtsev, K.V. Lobastov, S.N. Tsaplin, D.S. Mkrtychev</i> Modern view on hemostasis system: cell theory.	72
<i>S.A. Martynov, M.Sh. Shamkhalova</i> Hyperphosphatemia in chronic kidney disease	78
<i>V.V. Genkel, A.S. Kuznetcova, V.A. Sumerkina, A.O. Salashenko, E.V. Lebedev, I.I. Shaposhnik</i> Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases	86
Symposiums	
<i>Yu.V. Evsjutina</i> Current perspectives in the management of blood pressure and reduction of cardiovascular risks. Based on the proceedings of the XXVI Human and Medicine Congress and 3rd Cardiovascular Summit	94

Современные возможности фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика в лечении артериальной гипертензии

Г.Н. Гороховская^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2941-4157, e-mail: gorohovskaya@list.ru

В.Л. Юн¹, ORCID: 0000-0003-0988-1812, e-mail: yun.v.l@inbox.ru

А.И. Мартынов¹, ORCID: 0000-0003-1786-0456, e-mail: anatmartynov@mail.ru

Ю.А. Васюк¹, ORCID: 0000-0003-1296-941X, e-mail: yvasyuk@yandex.ru

С.В. Моисеенко², ORCID: 0000-0003-1790-3911, e-mail: svmoiseenko@mail.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Центральная клиническая больница с поликлиникой; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Резюме

Несмотря на достижения современной медицины, артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из основных причин фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, приводящих к инвалидизации и смертности пациентов, в т. ч. трудоспособного возраста. Распространенность АГ значительно выше у лиц пожилого и старческого возраста, однако у лиц молодого и среднего возраста в последнее время она приобретает тенденцию к увеличению. Так, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25–64 лет, распространенность АГ у лиц данной возрастной группы составила 44%. К 2025 г. прогнозируется прирост количества пациентов с АГ на 15–20%, таким образом, оно составит около 1,5 млн человек в мире. В связи с частой встречаемостью АГ и связанных с ее развитием осложнений дальнейшее изучение патогенетических механизмов, развитие диагностических методов обследования, проведение профилактических мероприятий и поиск новых возможностей лечения фиксированными комбинированными препаратами является актуальным направлением современной медицины. В данной статье представлен обзор клинических исследований компонентов (лизиноприла и индапамида) рациональной комбинации ингибитора АПФ + диуретика и клинический пример.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, антигипертензивная терапия, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, индапамид

Для цитирования: Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Моисеенко С.В. Современные возможности фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика в лечении артериальной гипертензии. *Медицинский совет.* 2019;(16):10-18. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-10-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current perspectives on fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination therapy in the management of arterial hypertension

Galina N. Gorokhovskaya^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2941-4157, e-mail: gorohovskaya@list.ru

Viktoriya L. Yun¹, ORCID: 0000-0003-0988-1812, e-mail: yun.v.l@inbox.ru

Anatoliy I. Martynov¹, ORCID: 0000-0003-1786-0456, e-mail: anatmartynov@mail.ru

Yuriy A. Vasyuk¹, ORCID: 0000-0003-1296-941X, e-mail: e-mail: yvasyuk@yandex.ru

Svetlana V. Moiseenko², ORCID: 0000-0003-1790-3911, e-mail: svmoiseenko@mail.ru

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia

² Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15, Marshala Timoshenko Street, Moscow, 121359, Russia

Abstract

Despite our achievements in modern medicine, arterial hypertension (AH) remains one of the main causes of fatal complications, such as myocardial infarction and acute cerebrovascular accident leading to disability and mortality of patients, including those of working age. The prevalence of hypertension is significantly higher among old and senile age population, however, it has recently tended to increase in young and middle-aged people. Thus, the Russian epidemiological ESSE-RF study, in which representative sample of the Russian population aged 25–64 years were studied, showed that the prevalence of hypertension in individuals of that age group was 44%. It was predicted that the world's burden of hypertension would increase by 15–20% to approximately 1.5 million people in the year 2015. Due to the high incidence of hypertension and complications associated with hypertension development, further study of pathogenetic mechanisms, development of diagnostic examination methods, prophylactic measures and

the search for new treatment options with fixed-dose combination drugs is an important area of modern medicine. This article provides an overview of clinical studies of the components (lisinopril and indapamide) of a rational ACE inhibitor–diuretic combination and a clinical example.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, antihypertensive therapy, combination antihypertensive therapy, lisinopril, indapamide

For citation: Gorokhovskaya G.N., Yun V.L., Martynov A.I., Vasyuk Yu.A., Moiseenko S.V. Current perspectives on fixed-dose ACE inhibitor–diuretic combination therapy in the management of arterial hypertension. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):10-18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-10-18.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых актуальных медико-социальных проблем. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ, которое проводилось в 9 регионах в 2012–2013 гг. и включало данные 5 563 мужчин и 9 737 женщин в возрасте 25–64 лет [1], распространенность АГ составила 44% (48,2% у мужчин и 40,8% у женщин). В то же время число больных, эффективно контролируемых АД, составляет около 6–7%. Высокая значимость данного заболевания обусловлена не только его широкой распространенностью, но и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и церебрального инсульта, определяющих высокую смертность населения трудоспособного возраста [1–4]. При снижении АД всего на 13/6 мм рт. ст. уменьшается риск развития мозгового инсульта в среднем на 40% и риск ИМ – на 16%. Среди лиц, страдающих АГ, смертность почти в 2 раза выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень АД. В связи с этим стратегической целью лечения АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этого требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курения, дислипидемии, гипергликемии, ожирения), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и др.) [5].

Таким образом, объясняется актуальность изучения основ патогенеза и возможных путей фармакотерапии данной патологии, что в конечном итоге должно обеспечить улучшение прогноза у больных при длительном применении такой терапии [6].

ВЫБОР ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ДИУРЕТИКА

Выбор оптимальной терапии представляет собой непростую задачу, особенно с учетом расширения фармацевтического рынка и появления большого количества новых лекарственных средств (ЛС), а также в связи с

ростом распространенности коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого внимания к контролю эффективности и безопасности препарата [7].

Согласно современным рекомендациям, для лечения АГ применяются 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы (ББ) [8–11]. Способность предупреждать развитие ССО для них доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и обусловлена в основном непосредственным снижением АД. Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы и прямые ингибиторы ренина (ПИР) [12].

Начиная с рекомендаций ESH/ESC 2007 г., подчеркивается недостаточная эффективность монотерапии любым антигипертензивным препаратом независимо от его класса, в особенности у больных АГ 2-й и 3-й степени. В связи с этим на старте лечения большинству больных АГ может быть с успехом назначена низкодозовая комбинированная терапия, неизменно более эффективно снижающая АД, чем монотерапия, даже комбинированная терапия в низких дозах обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [13]. Кроме того, сочетание лекарственных средств, направленных на несколько механизмов повышения АД, таких как блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вазоконстрикции, стимуляция диуреза, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [14]. Метаанализ более 40 исследований показал [15], что комбинация двух препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы 1 препарата. Наконец, было показано, что комбинации двух препаратов в качестве начальной терапии являются безопасными и хорошо переносятся, без какого-либо риска эпизодов гипотонии, даже когда они назначаются пациентам с ГБ 1-й степени [16]. Неблагоприятные события, ведущие к прекращению лечения, у этой категории пациентов являются несчастными [17]. Комбинации двух АГП в фиксирован-

ных дозах в одной таблетке рекомендуются всем пациентам с АГ, т. к. уменьшение числа ежедневно принимаемых таблеток улучшает приверженность лечению [12].

Одной из рациональных комбинаций АГП для лечения больных АГ является комбинированная терапия ИАПФ + диуретик. Обладая мочегонным и вазодилатирующим действием, диуретики способствуют активации РААС, антигипертензивный эффект ИАПФ реализуется посредством снижения образования ангиотензина II. Комбинация ИАПФ + диуретик вследствие потенцирования антигипертензивного действия позволяет существенно увеличить число пациентов, отвечающих на терапию, в т. ч. при нормо- и низкорениновой формах АГ. Комбинированная терапия ИАПФ + диуретик позволяет предотвратить возможную гипокалиемию, развивающуюся на фоне монотерапии диуретиком. Ингибиторы АПФ нейтрально влияют на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов, что ослабляет неблагоприятное влияние на них диуретика [18].

В настоящее время существует большое количество фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, и, безусловно, они имеют ряд преимуществ по сравнению с произвольной комбинированной терапией двумя и более АГП [19]: простота назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению; потенцирование антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку; увеличение процента пациентов, отвечающих на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов; уменьшение частоты побочных эффектов за счет небольшой дозы входящих в состав таблетки препаратов, их взаимной нейтрализации; уменьшение стоимости лечения, т. к. цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость отдельно взятых компонентов.

Анализируя каждый из данных компонентов (ИАПФ, диуретик), необходимо оценить доказательную базу, основанную на РКИ.

Одним из самых распространенных и часто назначаемых ИАПФ является лизиноприл. Преимущества лизиноприла перед другими ИАПФ заключаются в том, что он является исходно активной лекарственной формой с длительным периодом действия и практически не связывается с белками крови. Отсутствие биотрансформации в печени позволяет эффективно и безопасно применять лизиноприл у больных с различными нарушениями функций этого органа [20]. Выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения составляет 12 ч. На его эффективность и безопасность не оказывает влияние одновременное назначение других лекарственных средств, включая антикоагулянты, сердечные гликозиды, антиаритмические средства.

Действие препарата проявляется примерно через 60 мин, возрастает на протяжении 6–7 ч и продолжается в течение суток, что обеспечивает удобный режим назначения – однократно в течение суток [21].

В отличие от большинства других ИАПФ лизиноприл не содержит сульфгидрильной группы, являющейся при-

чиной ряда побочных эффектов (нейтропении и протеинурии) [22].

Лизиноприл расширяет преимущественно артериолы, приводя к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и снижению АД. Способность уменьшать тонус вен приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу и рефлекторному уменьшению сердечного выброса. Снижение концентрации ангиотензина II закономерно уменьшает выработку альдостерона, что способствует увеличению диуреза и сокращению объема циркулирующей крови (ОЦК) [23].

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ИАПФ, в т. ч. лизиноприл, не только эффективно снижают и контролируют уровень АД, но и оказывают благоприятное воздействие на состояние органов-мишеней при АГ – миокард, сосуды, почки (подавляя активность как плазменных, так и тканевых звеньев РААС, ИАПФ могут предотвращать и даже вызывать обратное развитие изменений, происходящих в органах-мишенях при АГ). Состояние органов-мишеней при АГ имеет важное прогностическое значение и определяет тактику ведения пациентов с АГ. Наличие признаков поражения органов-мишеней определяет принадлежность пациентов к группе высокого риска, частота развития ССО в которой составляет 20–30% в течение ближайших 10 лет [12].

Наиболее ранним эхокардиографическим признаком формирования гипертонического сердца является нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка. Под действием ангиотензина II и альдостерона увеличивается синтетическая функция фибробластов, что приводит к накоплению в миокарде волокон коллагена, увеличению его жесткости и снижению податливости стенок сердца. В дальнейшем происходит увеличение массы миокарда левого желудочка. Развитие гипертрофии миокарда у больных АГ имеет неблагоприятное прогностическое значение, т. к. ассоциируется с увеличением риска развития ССО в 2–6 раз [24]. Кроме того, дальнейшее прогрессирование гипертрофических и фиброзных изменений в миокарде может приводить к снижению сократительной способности миокарда и развитию систолической сердечной недостаточности. Получены данные, свидетельствующие о регрессе гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне лечения лизиноприлом, а также об улучшении функции эндотелия. Механизм регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка при применении лизиноприла обусловлен как гемодинамическими, так и метаболическими эффектами препарата: ингибированием образования ангиотензина, оказывающим отрицательное действие на давление в левом желудочке и коронарное кровотока, и предупреждением распада брадикинина, который, напротив, повышает давление в левом желудочке, способствует усилению коронарного кровотока и сократимости миокарда. Таким образом, на фоне длительной терапии ИАПФ, в частности лизиноприлом, наблюдается обратное развитие гипертрофии миокарда и улучшение функционального состояния левого желудочка [25].

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности лизиноприла у больных с АГ,

было исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). В этом исследовании сравнивали влияние на исходы АГ четырех различных групп препаратов: диуретиков (хлорталидона), ИАПФ (лизиноприла), антагонистов кальция (амлодипина) и альфа-адреноблокаторов (доксазозина). Лизиноприл назначался в дозах 10–40 мг/сут. В данном исследовании, в котором приняли участие 15 255 пациентов с АГ, не было зарегистрировано различий между диуретиком, ИАПФ и антагонистом кальция по влиянию на первичную конечную точку – фатальную ИБС и нефатальный ИМ. Был также сделан вывод о том, что АД с помощью лизиноприла можно контролировать у 2/3 больных и что для достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт. ст.), как правило, необходимо использовать комбинацию препаратов. К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска развития новых случаев СД у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения. У больных, принимавших лизиноприл, уровень глюкозы крови оказался ниже. Эти различия достигли достоверности уже через 2 года и оставались значимыми до его окончания [26].

В исследовании G. S. Stergiou et al. с 32 больными, получавшими 80 мг телмисартана или 20 мг лизиноприла, были получены результаты, которые не отличались по значениям АД как при офисном измерении, так и по данным суточного мониторирования АД. Таким образом, в данном сравнительном клиническом исследовании было выявлено, что антигипертензивная активность лизиноприла не уступает эффективности телмисартана – одного из самых распространенных представителей блокаторов рецепторов ангиотензина II [27].

В исследованиях M. Diamant и K. Landmark et al. было проведено прямое сравнение антигипертензивной эффективности эналаприла и лизиноприла, по результатам которых было доказано превосходство лизиноприла при сопоставимой переносимости обоих препаратов [23].

В Норвежском многоцентровом исследовании была изучена гипотензивная эффективность, переносимость и влияние лизиноприла (средняя доза 18,8 мг) и нифедипина (средняя доза 37,4 мг) на качество жизни у 828 больных с мягкой и умеренной АГ. Лизиноприл был более эффективен в отношении снижения АД, лучше переносился больными. Оба препарата одинаково хорошо влияли на качество жизни больных [26].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TROPHY было проведено сравнительное изучение эффективности 12-недельной терапии 232 больных с ожирением и АГ лизиноприлом и гидрохлортиазидом (ГХТ). Данные СМАД показали, что лизиноприл и ГХТ эффективно снижали АД на протяжении суток по сравнению с плацебо

($p < 0,001$). Однако снижение ДАД ниже 90 мм рт. ст. отмечено у 60% больных, леченных лизиноприлом, и лишь у 43% больных, леченных ГХТ ($p < 0,05$). Важно, что большая часть больных (57%), принимавших лизиноприл, оставались на дозе 10 мг в течение всего периода лечения, в то время как большинству больных, получавших ГХТ (71%), необходимо было увеличение дозы до 25–50 мг/сут, что сопряжено с крайне неблагоприятными метаболическими эффектами. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровень инсулина и липидный профиль, однако уровень глюкозы плазмы через 12 нед. различался существенно ($p < 0,001$) в группах лизиноприла (–0,21 ммоль/л) и ГХТ (+0,31 ммоль/л) [22].

В двухлетнем исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пожилых больных с АГ, не получавших антигипертензивной терапии. В исследование были включены 166 больных АГ (ДАД 95–115 мм рт. ст. и САД 160–220 мм рт. ст.) в возрасте от 60 до 75 лет: 81 больной получал амлодипин в дозе 2–10 мг/сут, 85 больных получали лизиноприл в дозе 10–20 мг/сут. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) уменьшился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² в группе лизиноприла [28].

В исследовании SAMPLE приняли участие 206 больных с АГ и гипертрофией левого желудочка. На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут в сочетании с ГХТ (12,5–25 мг/сут) и без него наблюдалось адекватное снижение АД и уменьшение ИММЛЖ на 15,8% [22].

Таким образом, ИАПФ принадлежит важная роль среди антигипертензивных препаратов, однако, по имеющейся базе доказательной медицины, другие классы гипотензивных препаратов, в т. ч. класс диуретиков, не уступают по эффективности и являются равносильными по влиянию на прогноз АГ.

Из всех классов препаратов, используемых при длительном лечении АГ, диуретики являются одним из самых давно применяемых. Потенцируя эффект других лекарственных групп, они являются неотъемлемой частью комбинированной антигипертензивной терапии, действие которой может проявляться на начальных этапах лечения больных с АГ. В Европейских и Американских кардиологических рекомендациях тиазидоподобные диуретики также рекомендуются к использованию при лечении АГ в режиме комбинированной терапии [29].

Одним из достойных представителей нового поколения тиазидоподобных диуретиков является препарат индапамид, имеющий клиническую историю как эффективный антигипертензивный препарат с хорошей переносимостью. Его краткосрочное действие опосредовано влиянием на проксимальный отдел дистальных канальцев нефрона, что обуславливает наличие натрийуретического эффекта, характерного для представителей класса диуретиков. Однако у данного представителя семейства диуретиков существует и дополнительная антигипертензивная активность, проявляющаяся, прежде всего, вазодилатирующим эффектом [31].

Антигипертензивный эффект индапамида сравнивался в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с эффектом амлодипина (5 мг/сут) и ГХТ (25 мг/сут). В исследование было включено 605 пациентов с АГ (средний возраст 72,4 года), которые получали терапию на протяжении 3 мес. В результате исследования произошло снижение АД во всех группах лечения, число пациентов, ответивших на монотерапию, было выше в группе применения индапамида (75,3%) в сравнении с группами, где применяли амлодипин (66,9%) и ГХТ (67,3%). В подгруппе пациентов с изолированной систолической АГ наблюдалась аналогичная тенденция: число ответивших на терапию индапамидом составило 84,2%, амлодипином — 80% и ГХТ — 71,4% [31].

В многоцентровом исследовании LIVE (Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) были показаны органопротекторные свойства индапамида. В данном исследовании проводилось сравнительное изучение влияния терапии индапамидом и эналаприлом на регрессию массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ). В исследование были включены 505 пациентов (255 — в группу применения индапамида и 250 — эналаприла) с мягкой и умеренной АГ и увеличением ММЛЖ (> 120 г/мл у мужчин и > 100 г/мл у женщин). Больным в течение 1 года назначался индапамид ретард 1,5 мг/сут или эналаприл в дозе 20 мг/сут в один прием. В результате было показано, что лечение индапамидом ретард приводило к достоверному снижению ММЛЖ ($p < 0,001$) при сравнении с результатами лечения эналаприлом. Индапамид ретард также в большей степени приводил к регрессии гипертрофии левого желудочка по сравнению с эналаприлом ($p < 0,049$) [32].

В ходе исследования NESTOR был доказан нефропротекторный эффект индапамида. У 570 включенных больных с АГ и СД 2 типа в течение года проводилось сравнительное изучение влияния индапамида ретард (1,5 мг) и эналаприла (10 мг) на выраженность микроальбуминурии. В результате исследования различий в выраженности антигипертензивного эффекта выявлено не было, но отмечено снижение скорости секреции альбуминов в группе эналаприла на 37%, а в группе индапамида ретард — на 45%. Нефропротекторный эффект индапамида ретард (1,5 мг) оказался сопоставимым с таковым эналаприла [30].

Таким образом, к настоящему времени в мире накоплена большая доказательная база по изучению эффективности, переносимости, преимуществ в отношении влияния на состояние органов-мишеней и показатели сердечно-сосудистого риска препаратов ИАПФ и диуретиков как сильных антигипертензивных ЛС.

Однако в лечении пациентов с АГ как на начальных стадиях заболевания, так и на этапе прогрессирующего поражения органов-мишеней часто возникает необходимость в использовании фиксированных комбинаций лекарственных препаратов с целью достижения дополнительных эффектов.

Одним из новых комбинированных ЛС является фиксированная комбинация ИАПФ (лизиноприла 5 мг) и диуретика (индапамида 1,5 мг). Каждый из этих препара-

тов имеет большую доказательную базу и широко применяется в лечении больных АГ.

Оба компонента обладают свойствами периферических вазодилататоров, усиливают антигипертензивные эффекты друг друга, при этом они отличаются метаболической нейтральностью, не вызывают нарушений углеводного и липидного обмена, что особенно актуально, учитывая большую распространенность метаболических нарушений в популяции пациентов с АГ [23].

Таким образом, сохранив все преимущества привычных для врачей и больных отдельных монокомпонентов, входящих в состав фиксированной комбинации, препарат открывает новые современные возможности фиксированных комбинаций в лечении АГ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная М., 56 лет, поступила в кардиологическое отделение ГКБ с жалобами на головокружение, головные боли, шум в ушах, дискомфортные ощущения за грудной, одышку при физической нагрузке.

Anamnesis morbi

Со слов больной, длительное время страдает гипертонической болезнью (около 10 лет). Максимальное давление 200/110 мм рт. ст. при адаптированном 140/90 мм рт. ст. Лекарственную терапию принимала нерегулярно (аспирин, эгилок, эналаприл), при необходимости по факту повышения АД на фоне ухудшения самочувствия. Около года назад стала отмечать появление болей за грудиной ноющего характера, дискомфортных ощущений за грудиной при умеренной физической нагрузке, купирующихся в покое.

Около 2 лет назад в связи с головными болями, головокружением была госпитализирована в ГКБ, где диагностирована ЦВБ.

Настоящее ухудшение состояния отмечает около месяца, когда наряду с дестабилизацией АД усилились вышеописанные жалобы.

Больная госпитализирована в плановом порядке для подбора гипотензивной терапии.

Anamnesis vitae

Родилась в Москве 11.10.1963 г. Замужем, имеет троих детей. Дети родились в срок, доношенные, роды без особенностей. Менархе в 14 лет, далее менструации проходили регулярно, без осложнений. Климакс без осложнений. Менопауза с 55 лет, протекала без осложнений.

Работа: бухгалтер, без вредностей, на пенсии с 55 лет.

Питание нерегулярное, несбалансированное.

Вредные привычки: злоупотребление алкоголем по праздникам.

Перенесенные заболевания:

В 2017 г. госпитализация в ГКБ N, где был поставлен диагноз ЦВБ, хроническая ишемия головного мозга.

Аллергию на лекарственные препараты отрицает, сезонные аллергии отрицает.

Наследственность:

Мать болела гипертонической болезнью, умерла в 83 года от инфаркта миокарда. Отец умер от ишемического инсульта в 49 лет.

Status praesens

Общий осмотр:

Сознание ясное. Состояние средней степени тяжести. Положение активное.

Кожа и видимые слизистые розовые, кожа сухая. Отмечается пастозность голени, стоп.

Щитовидная железа не увеличена.

Лимфатические узлы: шейные, надключичные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненны.

Икроножные мышцы безболезненны, вены не расширены.

Кости при поколачивании безболезненны, суставы не изменены.

Температура тела – 36,6 °С.

Рост – 165 см, вес – 110 кг, ИМТ = 40,4. Окружность живота – 121 см.

Система органов дыхания

Грудная клетка правильной формы, ЧДД 16 в мин. Ритм дыхательных движений правильный.

Перкуторный звук ясный, легочный над всей поверхностью легких. Аускультативно дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. Хрипы не выслушиваются.

Сердечно-сосудистая система

Шейные вены не изменены. Верхушечный толчок пальпируется в VI межреберье по среднеключичной линии, усилен, не разлитой.

Границы относительной сердечной тупости:

правая – VI межреберье по правому краю грудины,

левая – III межреберье по среднеключичной линии,

верхняя – III межреберье.

Аускультация сердца: 1-й и 2-й тоны приглушены.

Ритм правильный, 88 уд./мин, пульс умеренного наполнения, умеренного напряжения, АД 160/100 мм рт. ст.

Пищеварительная система

Язык влажный, не обложен.

Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации безболезненный, участвует в акте дыхания.

Печень при пальпации мягкая, безболезненная, нижний край печени не выступает из-под реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется, симптом Орнтера отрицательный.

Мочевыделительная система

Почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, регулярное.

Нервно-психическое состояние и органы чувств

Сознание ясное. Контактна. Слух, зрение сохранены. Параличи, парезы отсутствуют. Чувствительность в норме.

Данные лабораторных, инструментальных методов исследования и консультаций специалистов (заключения):

Общий анализ крови в пределах нормальных показателей.

Общий анализ мочи в пределах нормальных показателей.

ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка с нарушением процесса деполяризации (сегмент ST в V5-V6).

Эхо-КГ: уплотнение стенок аорты, створок аортально-митрального клапанов. Гипертрофия левого желудочка.

Полости сердца не расширены. Сократительная способность ЛЖ удовлетворительная. Нарушение диастолической функции ЛЖ. Недостаточность митрального клапана 1 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 1 ст. Тип геометрии ЛЖ соответствует концентрической гипертрофии. ФВ=46,0%.

Биохимический анализ крови: повышение ЛДГ, АЛТ, ЩФ является следствием злоупотребления пациенткой алкоголем накануне госпитализации.

Повышение уровня холестерина свидетельствует о дислипидемии и требует дополнительного исследования.

Биохимический анализ крови (липидный спектр):

Выявлена дислипидемия типа IIb (повышение уровня холестерина и триглицеридов).

Консультация эндокринолога

Ожирение III степени алиментарно-конституционального генеза, стабильное течение.

Консультация окулиста

Гипертензивно-склеротическая ангиопатия сетчатки. Гиперметропия средней степени.

Клинический диагноз основного заболевания:

Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, IV риска ССО.

ИБС, стенокардия напряжения II ФК.

Осложнение:

Недостаточность кровообращения I ст. (ХСН II ФК).

Диагноз сопутствующего заболевания:

Ожирение III степени алиментарно-конституционального генеза.

Дислипидемия IIb.

Цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга.

Факторы риска: ИБС, длительная артериальная гипертензия, дислипидемия с индексом атерогенности 7,0, пожилой возраст.

Больной была проведена гипотензивная (лизиноприл 5 мг + индапамид 1,5 мг 1 р/сут), кардиопротекторная (бисопролол 5 мг 1 таб. 1 р/сут), антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 таб. 1 р/сут), метаболическая с антигипоксическим, ангиопротективным действием (р-р мельдония 10% 5 мл в/в по 10 мл 1 р/сут), ноотропная (р-р пирацетама 20% 10 мл в/в по 10 мл 1 р/сут), гиполипидемическая (симвастатин 5 мг 1 таб. 1 р/сут), на фоне которой отмечалась положительная динамика: улучшилось самочувствие, увеличилась толерантность к физической нагрузке, перестали беспокоить головные боли, головокружение, шум в ушах, приступы одышки, дискомфорта в прекардиальной области. Исчезла пастозность нижних конечностей. Уровень АД достиг целевых цифр.

Прогноз: в отношении выздоровления – неблагоприятный, ввиду того, что заболевание неизлечимо и имеет хроническое прогрессирующее течение. В отношении трудоспособности – трудоспособность временно утрачена. В отношении жизни – сомнительный, т. к. нельзя исключить возможность развития опасных для жизни осложнений (входит в группу высокого риска возникновения сердечно-сосудистых событий), в связи с чем с целью первичной и вторичной профилактики ССО рекомендовано соблюдать диету, отказаться

от спиртных напитков, контролировать в плановом порядке биохимический анализ крови, липидный спектр, ежедневно на фоне измерения АД продолжить прием гипотензивной, антиагрегантной, кардиопротекторной терапии, наблюдаться у кардиолога по месту жительства.

В течение всего лечения за время приема фиксированной комбинации у больной не было отмечено эпизодов ССО и побочных эффектов препарата.

Таким образом, индивидуально подобранное лечение, учитывающее все особенности клинического портрета пациентки и возможности современных фармакологических препаратов и их комбинаций, позволяет достичь основной цели – снижения риска ССО благодаря удержанию АД на целевом уровне, обратному ремоделированию органов-мишеней и положительному влиянию на другие факторы риска (липидный спектр) [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам фиксированных комбинаций можно отнести их способность воздействовать одновременно на разные звенья патогенеза АГ, в результате чего появляется возможность добиться более выраженного гипотензивного эффекта по сравнению с применением моноте-

рапии ЛС, входящими в состав комбинированного препарата, особенно в тех случаях, когда одно из них достаточно полно блокирует активацию контррегулирующих механизмов, обусловленную действием другого компонента. При этом нередко исчезает необходимость в использовании высоких доз отдельных препаратов [34].

Помимо последнего, важным преимуществом применения комбинированных гипотензивных препаратов с фиксированными дозами является улучшение соблюдения больными предписанного режима терапии, тем самым повышается приверженность пациентов лечению, следственно, и вероятность благоприятного исхода данного заболевания.

Высокая эффективность лизиноприла и индапамида, доказанная в ряде крупных РКИ, позволяет считать сочетание данных препаратов оптимальным клиническим выбором при лечении больных АГ и СД, ХСН, перенесенным ИМ, хронической почечной недостаточностью и дает основание для более широкого их применения у больных с высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующей патологией.



Поступила / Received 15.08.2019
Отрецензирована / Review 30.08.2019
Принята в печать / Accepted 03.09.2019

Список литературы

- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дуляков 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., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутепова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкас Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. *Молодой ученый*. 2018;50(236):86-90. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/236/54737>.
- Драпкина О.М. Изолированная систолическая гипертензия – удел пожилого гипертоника. *Трудный пациент*. 2012;10(12):10-13. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/197>.
- Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головокружение: существует ли взаимосвязь? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):125-129. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129.
- Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология*. 2008;(2):17-24. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499.
- Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в моно- и комбинированной терапии артериальной гипертензии. *PMЖ*. 2009;17(18):1122-1126. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Inhibitory_angiotenzinprevraschayushchego_fermenta_v_mono_i_kombinirovannoy_terapii_arterialnoy_gipertonii.
- Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015;(2):8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.
- Brunstrom M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178:28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2015;33:1321–1341. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.
- Rutten F.H., Zuihthoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170:880–887. doi:10.1001/archinternmed.2010.112.
- Чазова И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *American Journal of Medicine*. 2009;122:290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
- MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., Morant S., Caulfield M., Cruickshank J.K., Ford I., Sever P., Mackenzie I.S., Padmanabhan S., McCann G.P., Salisbury J., McInnes G. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e006986. doi: 10.1161/JAHA.117.006986.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34:1921–1932. doi: 10.1097/HJH.0000000000001052.
- Yusuf S., Lonn E., Pais P., Bosch J., López-Jaramillo P., Zhu J., Xavier D., Avezum A., Leiter L.A., Piegas L.S., Parkhomenko A., Keltai M., Keltai K., Liwa K., Chazova I., Peters R.J., Held C., Yusuf K., Lewis B.S., Jansky P., Khunti K., Toff W.D., Reid C.M., Varigos J., Accini J.L., McKelvie R., Pogue J., Jung H., Liu L., Diaz R., Dans A., Dagenais G. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:2032–2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
- Corrao G., Zambon A., Parodi A., Poluzzi E., Baldi I., Merlino L., Cesana G., Mancina G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *Journal of Hypertension*. 2008;26:819–824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
- Бритов А.Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапии и профилактике артериальной гипертензии и метаболического синдрома, место лизиноприла. *Трудный пациент*. 2009;7(10):35-39. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6482>.

19. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):4-7. doi: 10.26442/terarkh20180904-7.
20. Минушкина Л.О. Лизиноприл в лечении артериальной гипертензии у больных с сопутствующей патологией печени. *Фарматека*. 2010;(5):39-44. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/archive/article/7768>.
21. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(1):57-62. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-1-57-62.
22. Волков А.В. Лизиноприл: универсальный препарат в арсенале врача-кардиолога. *РМЖ*. 2010;18(3):145-148. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lizinopril_universalnyy_preparat_v_arsenale_vracha_kardiologa.
23. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамид для оптимальной кардиопротекции у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(4):459-468. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-459-468.
24. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Таланцева М.С., Багаева З.В., Пронина Е.В., Зобнина М.П., Свеклина Т.С., Корвин А.Е. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов. *Системные гипертензии*. 2015;(1):88-96. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2013/gipertrofiya_levogo_zheludochka_i_renin_angiotenzin_aldosteronovaya_sistema_v_fokuse_blokatory_at1_a.
25. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Юнко С.А. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл. *Трудный пациент*. 2010;8(11):9-13. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6598>.
26. Джаиани Н.А. Некоторые аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(1):95-102. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-1-95-102.
27. Барышников Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл. *Лечащий врач*. 2013;(2):13. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435617>.
28. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение лизиноприла в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):565-568. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-21-25.
29. 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., Tsoufis C, Aboyans V., Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
30. Загидуллин Н.Ш., Альмухаметова Г.М., Сафина Ю.Ф., Нигматулина К.Ф., Рахматулина В.Т., Коновалов В.Н., Резбаева В.А., Загидуллин Ш.З. К вопросу об оптимизации терапии артериальной гипертензии: комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(11):27-31. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2013/k_voprosu_ob_optimizatsii_terapii_arterialnoy_gipertenzii_kombinatiya_ingibitora_angiotenzinprevrashchayushchego_fermenta_i_diuretika.
31. Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г. Индапамид ретард – препарат выбора у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(5):56-60. doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-56-60.
32. Остроумова О.Д., Дудаев В.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: фокус на индапамид пролонгированного действия. *Справочник поликлинического врача*. 2010;(10):37-40. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2010/diuretiki_v_lechenii_arterialnoy_gipertenzii_fokus_na_indapamid_prolongirovannogo_deystviya.
33. Алехина О.Д., Бурлачук В.Т. Клинический пример: ведение пациентки с гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(3):18-20. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/160>.
34. Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015;(2):8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.

References

1. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Zhernakova Y.V., Konradi 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., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Baranova E.I., Nazarova O.A., Shutemova O.A., Furmenko G.I., Babenko N.I., Azarin O.G., Bondartsov L.V., Khvostikova A.E., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Iseva E.N., Basyrova I.R., Kondratenko V.Y., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Y.V., Mulerova T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.G., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Astakhova Z.T., Toguzova Z.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N. Arterial hypertension among people aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the essay study. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(4):4-14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
2. Klimov A.V., Denisov E.N., Ivanova O.V. Arterial hypertension and its prevalence in the population. *Molodoy uchenyy = Young scientist*. 2018;50(236):86-90. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/236/54737>.
3. Drapkina O.M. Isolated systolic hypertension is the lot of elderly hypertension. *Tudnyy patsient = Difficult patient*. 2012;10(12):10-13. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/197>.
4. Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. Arterial hypertension and dizziness: is there a relationship? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2019;15(1):125-129. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129.
5. Panchenko E.P., Belenkov Yu.N. Characterization and outcomes of atherothrombosis in outpatients in the Russian Federation (based on materials from the international REACH registry). *Kardiologiya = Cardiology*. 2008;(2):17-24. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499.
6. Karpov Yu.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in mono- and combination therapy of arterial hypertension. *Rmzh = RMI*. 2009;17(18):1122-1126. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Inhibitory_angiotenzinprevrashchayushchego_fermenta_v_mono_i_kombinirovannoy_terapii_arterialnoy_gipertonii.
7. Yudina I.Yu., Morozova T.E. The clinical use of fixed combinations of antihypertensive drugs. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2015;(2):8. Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.
8. Brunstrom M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178:28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
9. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
10. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*. 2015;33:1321–1341. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.
11. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170:880–887. doi: 10.1001/archinternmed.2010.112.
12. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
13. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *American Journal of Medicine*. 2009;122:290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
14. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., Morant S., Caulfield M., Cruickshank J.K., Ford I., Sever P., Mackenzie I.S., Padmanabhan S., McCann G.P., Salisbury J., McInnes G. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e006986. doi: 10.1161/JAHA.117.006986.
15. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34:1921–1932. doi: 10.1097/HJH.0000000000001052.
16. Yusuf S., Lonn E., Pais P., Bosch J., López-Jaramillo P., Zhu J., Xavier D., Avezum A., Leiter L.A., Piegas L.S., Parkhomenko A., Keltai M., Keltai K., Sliwa K., Chazova I., Peters R.J., Held C., Yusuf K., Lewis B.S., Jansky P., Khunti K., Toff W.D., Reid C.M., Varigos J., Accini J.L., McKelvie R., Pogue J., Jung H., Liu L., Diaz R., Dans A., Dagenais G. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:2032–2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
17. Corrao G., Zambon A., Parodi A., Poluzzi E., Baldi I., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *Journal of Hypertension*. 2008;26:819–824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4ed7.

18. Britov A.N. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment and prevention of arterial hypertension and metabolic syndrome, the place of lisinopril. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2009;7(10):35-39. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6482>.
19. Chazova I.E. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(9):4-7. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh20180904-7.
20. Minushkina L.O. Lisinopril in the treatment of hypertension in patients with concomitant liver disease. *Farmateka = Pharmateca*. 2010;(5):39-44. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7768>.
21. Podzolov V.I., Osadchy K.K. ACE inhibitors in the treatment of hypertension: focus on lisinopril. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2009;5(1):57-62. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-1-57-62.
22. Volkov A.V. Lisinopril: a universal drug in the arsenal of a cardiologist. *Rmzh = RMJ*. 2010;18(5):145-148. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lizinopril_universalnyy_preparat_v_arsenale_vracha_kardiologa.
23. Podzolov V.I., Dragomiretskaya N.A. The use of a fixed combination of lisinopril and indapamide for optimal cardioprotection in patients with hypertension. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2018;24(4):459-468. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-4-459-468.
24. Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Talantseva M.S., Bagaeva Z.V., Pronina E.V., Zobnina M.P., Sveklina T.S., Korovin A.E. Left ventricular hypertrophy and the renin-angiotensin-aldosterone system: AT1-angiotensin receptor blockers are in focus. *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension*. 2013;(1):88-96. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2013/gipertrofiya_levogo_zheludochka_i_renin_angiotenzin_aldosteronovaya_sistema_v_fokuse_blokatory_at1_a.
25. Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Smetanin A.V., Yunko S.A. Arterial hypertension and a high risk of cardiovascular complications: focus on lisinopril. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2010;8(11):9-13. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6598>.
26. Jayani N.A. Some aspects of the use of lisinopril in arterial hypertension. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010;6(11):95-102. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-1-95-102.
27. Baryshnikova G.A., Stepanova I.I., Chuprova N.V. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension: focus on lisinopril. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2013;(2):13. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435617>.
28. Podzolov V.I., Tarzimanova A.I. The importance of lisinopril in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010;6(4):565-568. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-21-25.
29. 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.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
30. Zagidullin N.Sh., Almkhmetova G.M., Safina Yu.F., Nigmatullina K. F., Rakhmatullina V.T., Konovvalov V.N., Razboeva A. G., Zagidullin S. Z. On the question of optimizing the treatment of arterial hypertension: a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2013;(11):27-31. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2013/k_voprosu_ob_optimizatsii_terapii_arterialnoy_gipertenzii_kombinatsiya_ingibitora_angiotenzinprevrashsch.
31. Chukaev I.I., Spiryakina Ya.G. Indapamide is the retard drug of choice in elderly patients with arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(5):56-60. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-56-60.
32. Ostroumova O.D., Dudaev V.A. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: a focus on prolonged action indapamide. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2010;(10):37-40. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2010/diuretiki_v_lechenii_arterialnoy_gipertenzii_fokus_na_indapamid_prolongirovannogo_deystviya.
33. Alekhina O.D., Burlachuk V.T. Clinical example: managing a patient with hypertension on an outpatient basis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2013;(3):18-20. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/160>.
34. Yudina I.Yu., Morozova T.E. The clinical use of fixed combinations of antihypertensive drugs. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2015;(2):8. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.

Информация об авторах:

Гороховская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: gorohovskaya@list.ru.

Юн Виктория Львовна, к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: yun.v.l@inbox.ru.

Мартынов Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: anatmartynov@mail.ru.

Васюк Юрий Александрович, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: yvasyuk@yandex.ru.

Моисеенко Светлана Васильевна, к.м.н., начальник отдела ОМС и качества медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 5; e-mail: svmoiseenko@mail.ru.

Information about the authors:

Galina N. Gorokhovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Hospital Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: gorohovskaya@list.ru.

Viktoriya L. Yun, Cand. of Sci. (Med.), Assistant, Chair for Internal Diseases, Dentistry Department, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: yun.v.l@inbox.ru.

Anatoliy I. Martynov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Chair for Hospital Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: anatmartynov@mail.ru.

Yuriy A. Vasyuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Hospital Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: yvasyuk@yandex.ru.

Svetlana V. Moiseenko, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Compulsory Medical Insurance and Healthcare Quality, Federal State Budget Institution «Central Clinical Hospital» of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15, Marshala Timoshenko Street, Moscow, 121359, Russia; e-mail: svmoiseenko@mail.ru.

Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность

И.А. Алексеева, ORCID: 0000-0001-9685-4569, e-mail: iralex66@mail.ru

Т.Е. Колмакова, ORCID: 0000-0002-0316-2940, e-mail: kolmakova70@mail.ru

М.В. Ежов✉, ORCID: 0000-0002-1518-6552, e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А

Резюме

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Гиперлипидемия и дислипидемия – ключевые моменты в их возникновении, прогрессировании и развитии осложнений заболеваний. Целью гиполипидемической терапии является снижение холестерина липопротеидов низкой плотности. В повседневной клинической практике целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности зачастую не достигается, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Более того, в некоторых подгруппах пациентов присутствует атерогенная дислипидемия. При осуществлении интенсивной и длительной гиполипидемической терапии становится актуальной проблема ее переносимости и приверженности пациентов проводимому лечению. Кроме того, применение препаратов с дополняющим и усиливающим действие статины эзетимиб являются эффективным и широко применяемыми препаратами для лечения дислипидемии. Клинические исследования показывают, что статины и эзетимиб могут безопасно сочетаться с целью усиления липидснижающей активности. В связи с этим комбинация в одной таблетке статины и нестатинового препарата может иметь дополнительные преимущества как для усиления гиполипидемического эффекта, так и для большего удобства больного. Розувастатин в большей степени, чем другие статины, снижает холестерин липопротеидов низкой плотности. В статье приводится обоснование возможности, эффективности, безопасности и удобства использования фиксированной комбинации в одной таблетке эзетимиба и розувастатина у пациентов с высоким и очень высоким риском и недостижимым целевым уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: дислипидемия, гиполипидемические препараты, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, фиксированная комбинация лекарственных препаратов, целевой уровень липидов

Для цитирования: Алексеева И.А., Колмакова Т.Е., Ежов М.В. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Медицинский совет*. 2019;(16):21-26. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fixeddose combination of rosuvastatin + ezetimibe: ease of use, safety and efficacy

Irina A. Alekseeva, ORCID: 0000-0001-9685-4569, e-mail: iralex66@mail.ru

Tatyana E. Kolmakova, ORCID: 0000-0002-0316-2940, e-mail: kolmakova70@mail.ru

Marat B. Ezhov✉, ORCID: 0000-0002-1518-6552, e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15-A, 3-ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Today, cardiovascular diseases remain the leading cause of morbidity and mortality globally. Hyperlipidemia and dyslipidemia are key points in the occurrence and progression of CVDs, as well as the development of its complications. Elevated low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is the target of lipid-lowering therapy. The LDL-C target level is often not achieved in everyday clinical practice, which is especially important for patients at high and very high risk for cardiovascular complications. Furthermore, in some patient subgroups, atherogenic dyslipidemia is observed. Due to use of intensive and prolonged lipid-lowering therapy, the problem of its tolerability and patient adherence to the treatment becomes a live issue today. In addition, the use of drugs with effect that complements and enhances the effect of statin helps to achieve targets and improve long-term prognosis. Statins and ezetimibe are effective and widely used drugs to treat dyslipidemia. Clinical studies show that ezetimibe can be safely co-administered with statins to enhance lipid-lowering activity. In this regard, a statin and non-statin drug fixed-dose combination tablet may have additional advantages both for enhancing the lipid-lowering effect and for greater patient convenience. Rosuvastatin is more effective than other statins in reducing low density lipoprotein cholesterol. The article provides a rationale for the possibility, efficacy, safety and convenience of using an

ezetimibe and rosuvastatin fixed-dose combination tablet in patients with a high and very high risk and unattained target level of low density lipoprotein cholesterol.

Keywords: dyslipidemia, lipid-lowering drugs, low-density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, ezetimibe, fixed-dose combination of drugs, target lipid level

For citing: Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Ezhov M.V. Ezetimibe and rosuvastatin oral fixed-dose combination: ease of use, safety and efficacy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):21-26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина заболеваемости и смертности во всем мире [1]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире, 85% этих смертей произошло в результате инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [2].

Необходимо отметить, что пациентов с документированным ССЗ (в т. ч. с ИМ, инсультом), сахарным диабетом 2-го типа или 1-го типа с микроальбуминурией, наличием 2 и более факторов риска атеросклероза, семейной гиперлипидемией (ГЛП), хронической болезнью почек автоматически относят к высокому или очень высокому риску ССЗ, диктуя необходимость применения активных мер по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3–5]. Дислипидемия (ДЛП), в частности повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), – основной модифицируемый фактор риска, «краеугольный камень» в возникновении и прогрессировании ССЗ [6]. Основная цель гиполипидемической терапии (ГЛТ) – улучшение прогноза за счет снижения концентрации ХС ЛНП [7, 8].

ОСНОВНЫЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. РОЛЬ РОЗУВАСТАТИНА И ЭЗЕТИМИБА

С точки зрения доказательной медицины и согласно международным и российским рекомендациям по лечению ДЛП, основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений, а также позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы фермента гидроксид-метил-глутарил-Коэнзима-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины. Терапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 20–60%, а триглицеридов крови (ТГ) – на 10–15%, повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 5–15%. Также на фоне приема статинов отмечается достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина крови. Длительное применение (не менее 5 лет) статинов

уменьшает частоту летальных исходов ишемической болезни сердца (ИБС) и осложнений ССЗ на 25–40%, что также было показано в ряде международных исследований [3–5, 8–10]. В настоящее время на фармацевтическом рынке России группу статинов представляют шесть лекарственных препаратов: ловастатин, симва-статин, аторва-статин, флува-статин, розува-статин и пита-ва-статин, обладающих гиполипидемической эффективностью различной силы. Данные многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализ показали, что только высокоинтенсивная терапия статинами в наибольшей степени снижает ХС ЛНП, чем низко- и умеренно-интенсивные режимы (табл. 1), и именно высокоинтенсивная терапия показана пациентам с высоким и очень высоким риском развития ССО [11, 12]. На сегодняшний день подобная терапия возможна лишь при применении двух статинов – аторва-статина и розува-статина в дозировках 40–80 мг и 20–40 мг/сут соответственно; международные эксперты указывают на почти равную эффективность этих препаратов для коррекции ДЛП (табл. 1, 2) [3–5, 12]. Тем не менее, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов, целевые уровни ХС ЛНП зачастую не достигаются. Так, исследователи EUROASPIRE IV (24 европейских стран) и EUROASPIRE V (27 европейских стран) показали, что большинство пациентов с ИБС не достигают рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП,

● **Таблица 1.** Статины в зависимости от степени снижения ХС ЛНП [16]

● **Table 1.** Statins depending on the degree of LDL-C lowering [16]

Доза, мг/сут	% снижения ХС ЛНП				
	5	10	20	40	80
флува-статин	-	-	21%	27%	33%
права-статин	-	20%	24%	29%	33%
симва-статин	-	27%	32%	37%	42%*
аторва-статин	-	37%	43%	49%	55%
розува-статин	38%	43%	48%	53%	*

* Назначение препарата не рекомендуется в связи с высоким риском развития миопатии. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. 20–30% – низкоинтенсивный режим 31–40% – умеренно интенсивный режим свыше 40% – высокоинтенсивный режим

● **Таблица 2.** Определение интенсивности режима статино-терапии [4]

● **Table 2.** Determining the intensity of the statin therapy regimen [4]

Высокоинтенсивный	Умеренно-интенсивный	Низкоинтенсивный
Дневная доза, снижающая ХС ЛНП в среднем на $\geq 50\%$	Дневная доза, снижающая ХС ЛНП в среднем на 30–50%	Дневная доза, снижающая ХС ЛНП в среднем до 30%
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг	Правастатин 10–20 мг
	Симвастатин 20–40 мг	Ловастатин 20 мг
	Правастатин 40–80 мг	Флувастатин 20–40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг	
	Флувастатин 40 мг 2 р/сут	
	Питавастатин 2–4 мг	

т. е. у 70–80% подобных пациентов уровень ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) [13, 14]. Следуя рекомендациям ESC/EAS 2016 года по ведению ДЛП, при не достижении целевых уровней ХС ЛНП показано назначение комбинированной ГЛТ [3]. При комбинации препаратов рационально применение фиксированных дозировок двух препаратов с механизмами действия, дополняющими друг друга, совместное применение которых потенцирует гиполипидемическое действие каждого; дополнительным аргументом может быть уменьшение стоимости терапии для конкретного пациента, а также удобство приема, что увеличивает приверженность пациентов к лечению. В качестве препарата, добавляемого к статину, оправданно применение эзетимиба [15]. Поскольку розувастатин в большей степени, чем другие статины, снижает ХС ЛНП, у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО рационально использование фиксированных дозировок розувастатина и эзетимиба. Целью данного обзора является оценка клинической эффективности, безопасности и удобства применения фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом.

Розувастатин. Розувастатин в дозировках от 5 до 40 мг/сут снижает ХС ЛНП от 38 до 55%, обеспечивая среднее снижение показателя в большей степени в сравнении с эквивалентными дозами других статинов [3, 17, 18]. Биодоступность розувастатина при пероральном приеме составляет около 20% и сопоставима с таковой у аторвастатина, правастатина и флувастатина. Вместе с тем выраженный гиполипидемический эффект розувастатина связан с длительным периодом полувыведения – 19 ч. Еще одно принципиальное отличие розувастатина – способность повышать концентрацию ХС ЛВП путем активации синтеза апобелка А на 5–15% в зависимости от дозы [17, 18].

Ряд клинических исследований свидетельствует о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы, это убедительно показали более десяти контролируемых исследований, проведенных в рамках единой программы GALAXY [19, 20] и направленных на изучение эффективности розувастатина у пациентов с ДЛП и различной степенью сердечно-сосудистого риска.

Эзетимиб. Эзетимиб угнетает абсорбцию холестерина в кишечнике путем взаимодействия с белком NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1 protein), ответственным за его первичное всасывание в кишечнике, а также реабсорбцию из желчи в печени. Вследствие этого взаимодействия эзетимиб снижает уровень холестерина крови преимущественно путем ингибирования его абсорбции в кишечнике [21]. В течение десятилетия эзетимиб рассматривался как альтернатива терапии статинами при их непереносимости. Позднее эзетимиб был одобрен в качестве возможного дополнения к терапии статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП. Метаанализ 8 плацебо-контролируемых исследований показал, что по сравнению с плацебо монотерапия эзетимибом снижает уровень ХС ЛНП на 18,6% [22]. Ряд последующих исследований продемонстрировал синергизм и безопасность сочетания статина с эзетимибом [23–25]. Метаанализ этих исследований показал, что присоединение эзетимиба как препарата второй линии к статинам приводит к безопасному дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 23,4% [26].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование АСТЕ оценивало эффективность и безопасность фиксированной комбинации эзетимиба 10 мг с розувастатином 5 или 10 мг/сут в сравнении с удвоением дозы розувастатина от 5 до 10 мг/сут и от 10 до 20 мг/сут. Было включено 440 больных с ГЛП, умеренно высоким/высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), стабильно принимавших розувастатин без достижения целевых уровней ХС ЛНП, в соответствии с рекомендациями National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (т. е. <100 мг/дл (2,65 ммоль/л) и <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) соответственно) [6]. Результаты исследования показали, что добавление эзетимиба 10 мг/сут к стабильной терапии розувастатином 5 или 10 мг приводило к дополнительному снижению ХС ЛНП на 21%. Напротив, удвоение дозы розувастатина с 5 до 10 мг/сут или с 10 до 20 мг/сут приводило к дополнительному снижению только на 5,7% [27]. При этом эзетимиб 10 мг и розувастатин 5 мг в комбинации снижали ХС ЛНП сильнее, чем только розувастатин 10 мг/сут (различие 12,3%, $p < 0,001$), а эзетимиб 10 мг и розувастатин 10 мг вместе также снижали ХС ЛНП в большей степени, чем розувастатин 20 мг/сут (различие 17,5%, $p < 0,001$). Добавление эзетимиба к розувастатину, по сравнению с удвоением дозы последнего, значительно чаще приводило к достижению целевых

уровней ХС ЛНП – <70 или <100 мг/дл (59,4% против 30,9%, $p < 0,001$) и менее 70 мг/дл у всех пациентов (43,8% против 17,5%, $p < 0,001$); обеспечивало более значительное снижение общего холестерина, а также уровня ХС не-ЛВП и апоБелка В ($p < 0,001$). При этом частота побочных эффектов в группах была сопоставимой [27].

Исследование EXPLORER было посвящено оценке эффективности и безопасности монотерапии розувастатином 40 мг и сочетания розувастатина 40 мг с эзетимибом 10 мг в течение 6 недель у 469 пациентов с высоким риском ССО [28]. Применение комбинации розувастатина с эзетимибом приводило к более выраженному снижению ХС ЛНП по сравнению с монотерапией розувастатином (69,8% против 57,1%). Также в группе комбинированной терапии значительно чаще достигались целевые уровни ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III по сравнению с группой розувастатина: 94,0% против 79,1% у пациентов с высоким риском, 79,6% против 35,0% у пациентов с очень высоким риском ССО.

Корейское исследование, оценивающее фармакокинетические параметры и безопасность применения фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом у здоровых добровольцев, показало ее хорошую переносимость [29].

Многоцентровое 8-недельное рандомизированное исследование III фазы MRS-ROZE (The Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe) оценило безопасность и эффективность комбинации фиксированных доз эзетимиба 10 мг и розувастатина 5, 10 и 20 мг по сравнению с монотерапией розувастатином в соответствующих дозировках у пациентов с первичной гиперхолестеринемией [30]. В зависимости от дозы розувастатина комбинация препаратов приводила к большему снижению уровней ХС ЛНП (с 56 до 63%), общего ХС (с 37 до 43%) и ТГ крови (с 19 до 24%) соответственно.

В подобном по дизайну исследовании I-ROSETTE (IldongROSuvastatin & ezETimibe for hypercholesterolemia) пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1:1 в группы, принимавшие эзетимиб 10 мг/розува-статин 20 мг; эзетрол 10 мг/розува-статин 10 мг; эзетимиб 10 мг/розува-статин 5 мг; розува-статин 20 мг; розува-статин 10 мг; розува-статин 5 мг [31]. В ходе исследования было показано, что показатели липидного профиля были значительно лучше в группах пациентов, получавших фиксированные комбинации, по сравнению с монотерапией розувастатином. Так, уровень ХС ЛНП снижался во всех группах комбинированной терапии более чем на 50%, при этом безопасность и переносимость в группах были сопоставимы.

Исследование IMPROVE-IT с медианой наблюдения 6 лет продемонстрировало, что добавление эзетимиба к монотерапии симвастатином 40 мг/сут на 25% дополнительно снижало уровень ХС ЛНП и на 6% снижало относительный риск основных ССО по сравнению с терапией одним симвастатином 40 мг/сут у пациентов после

ОКС [32]. Ретроспективный анализ показал, что присоединение эзетимиба к терапии статином особенно эффективно в группах повышенного риска ССО, включая застойную сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, у пациентов с перенесенным инсультом, периферическим атеросклерозом, а также приснижении скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², возрасте пациентов старше 75 лет, курении, а также перенесших операцию коронарного шунтирования [33].

Эзетимиб одобрен как один из двух нестатиновых препаратов, который необходимо добавить к максимальной переносимой дозе статина при недостижении целевых уровней ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска. Кроме того, именно эзетимиб одобрен в качестве первого нестатинового препарата у пациентов, требующих >25% дополнительного снижения уровня ХС ЛНП, учитывая соотношение цена/эффективность, что особенно важно для обеспечения приверженности к длительной ГЛТ [34]. Применение комбинации эзетимиба и статина в меньшей дозировке оправданно для достижения оптимального уровня липидов у пациентов с возможными и имеющимися дозозависимыми побочными эффектами статинов, в том числе у пожилых пациентов. Продемонстрированные в исследовании IMPROVE-IT эффективность и безопасность комбинации эзетимиба с симвастатином не только позволяли снизить уровень ХС ЛНП, но и улучшали прогноз у пациентов очень высокого риска ССО. В связи с этим сочетание эзетимиба и наиболее мощного статина – розувастатина может обеспечить дополнительное снижение уровня ХС ЛНП у пациентов, а также улучшить отдаленный прогноз. Таким образом, применение фиксированной комбинации эзетимиба с розувастатином представляется удобной, эффективной и безопасной схемой гиполипидемической терапии, позволяющей не только оптимизировать уровень ХС ЛНП крови, нормализовать липидный профиль пациента, но и обеспечить его лучшую приверженность лечению и, весьма вероятно, улучшить прогноз у пациентов высокого и очень высокого риска ССО с ГЛП, вынужденных длительно принимать высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию.

В январе 2019 г. в России зарегистрирован первый препарат фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба Розулип® Плюс. Препарат Розулип® Плюс показан в дополнение к диете пациентам с первичной гиперхолестеринемией (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии). Розулип® Плюс назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации.



Поступила / Received 15.07.2019
Отрецензирована / Review 05.08.2019
Принята в печать / Accepted 20.08.2019

1. Yach D., Hawkes C., Gould C.L., Hofman K.J. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291(21):2616-2622. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.
2. WHO Newsletter on 17/May/2017. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017;95(5):313-388. Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/5/en>.
3. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L., Verschuren W.M.M., Vlachopoulos Ch., Wood D.A., Zamorano J.L., Cooney M.-Th., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2016;37:2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Stone NJ., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., C. Noel Bairey Merz, Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M., McBride P., Schwartz J.S., Shero S.T., Smith S.C. Jr., Watson K., Wilson P.W.F. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галывич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерѣгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр, Москва, 2017 год. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(3):5-22. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Yeregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kozioleva N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Martynov A.I., Nebieridze D.V., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Chazova I.E., Shalnova S.A., Shaposhnik I.I., Kukharчук V.V. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Atherosclerosis i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(3):5-22. (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>.
6. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., Brewer H.B. Jr., Clark L.T., Hunnigake D.B., Richard C. Pasternak , Sidney C. Smith Jr , Neil J. Stone. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239. doi: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
7. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
8. Euroaspire II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22(7):554-572. doi: 10.1053/eurh.2001.2610.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
10. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
11. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., Mega J.L., Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):438-445. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.070.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence; 2014. NICE Clinical guideline 181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340243>.
13. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., De Backer G., Rydén L., Jennings C., Gyberg V., Amouyel P., Bruthans J., Castro Conde A., Cifková R., Deckers J.W., De Sutter J., Dilic M., Dolzhenko M., Erglis A., Fras Z., Gaita D., Gotcheva N., Goudevenos J., Heuschmann P., Laucevicius A., Lehto S., Lovic D., Miličić D., Moore D., Nicolaides E., Oganov R., Pajak A., Pogosova N., Reiner Z., Stagmo M., Störk S., Tokgozoglu L., Vulich D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J. Prev. Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636-648. doi: 10.1177/2047487315569401.
14. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirrahimov E., Reiner Z., Rydén L., Tokgozoglu L., Wood D., De Bacquer D. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
15. Pearson T.A., Laurora I., Chu H., Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):459-467. doi: 10.1001/archinte.160.4.459.
16. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1423.
17. Kapur N.K. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):161-175. doi: 10.1586/14779072.5.2.161.
18. Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17-33. doi: 10.4137/CMC.S4324.
19. Schuster H., Fox J.C. Investigating cardiovascular risk reduction—the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin. Pharmacother*. 2004;5(5):1187-1200. doi: 10.1517/14656566.5.5.1187.
20. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):177-193. doi: 10.1586/14779072.5.2.177.
21. Huff M.W., Pollex R.L., Hegele R.A. NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(11):2433-2438. doi: 10.1161/01.ATV.0000245791.53245.ee.
22. Pandor A., Ara R.M., Tumor I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A., Durrington P.N., Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009 May;265(5):568-80. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
23. Ballantyne C.M., Hour J., Notarbartolo A., Melani L., Lipka L.J., Suresh R., Sun S., LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-2415. doi: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.
24. Davidson M.H., McGarry T., Bettis R., Melani L., Lipka L.J., LeBeaut A.P., Suresh R., Sun S., Veltri E.P. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2125-2134. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02610-4.
25. Angelopoulos J., Krassakopoulos N., Nathanson R., Boukas S., Sampalis J.S. Co-administration of ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Med Sci*. 2009;5:347-363. Режим доступа: <https://www.termedia.pl/Clinical-research-Co-administration-of-ezetimibe-and-a-statin-in-management-of-dyslipidemias-a-meta-analysis-of-clinical-trials,19,13473,0,1.html>.
26. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J., Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016
27. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Flaim D., Lowe R.S., Tershakovec A.M., Jones-Burton C. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of

- Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:523–530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
28. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T., Vogt A., Eber B., Sosef F., Duffield E. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673–680. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022.
 29. Min K.L., Park M.S., Jung J., Chang M.J., Kim C.O. Comparison of pharmacokinetics and safety of a fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe versus separate tablets in healthy subjects. *Clin Ther.* 2017;39(9):1799–1810. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.038.
 30. Kim K.J., Kim S.H., Yoon Y.W., Rha S.-W., Hong S.J., Kwak C.H., Nam C.W., Rhee M.Y., Park T.H., Hong T.J., Park S., Ahn Y., Lee N., Jeon H.K., Jeon D.W., Han K.R., Moon K.W., Chae I.H., Kim H.S. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016;34(5):371–382. doi: 10.1111/1755-5922.12213.
 31. Hong S.J., Jeong H.S., Ahn J.C., Cha D.H., Won K.H., Kim W., Cho S.K., Kim S.Y., Yoo B.S., Sung K.C., Rha S.W., Shin J.H., Han K.R., Chung W.S., Hyon M.S., Lee H.C., Bae J.H., Rhee M.Y., Kwan J., Jeon D.W., Yoo K.D., Kim H.S. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther.* 2018;40(2):226–241.e224. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018.
 32. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., De Ferrari G.M., Ruzyllo W., De Lucca P., Im K., Bohula E.A., Reist C., Wiviott S.D., Tereshakovec A.M., Musliner T.A., Braunwald E., Califf R.M. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
 33. Bohula E.A., Morrow D.A., Giugliano R.P., Blazing M.A., Ping He, Park J.G., Murphy S.A., White J.A., Kesaniemi Y.A., Pedersen T.R., Brady A.J., Mitchell Y., Cannon C.P., Braunwald E. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):911–21. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.070.
 34. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly Jr. D.D., DePalma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C. Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785–822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.

Информация об авторах:

Алексеева Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А; e-mail: iralex66@mail.ru

Колмакова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А; e-mail: kolmakova70@mail.ru

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А; e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Alekseeva Irina Aleksandrovna, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15-A, 3-ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail: iralex66@mail.ru

Kolmakova Tatyana Evgenievna, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15-A, 3-ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail: kolmakova70@mail.ru

Ezhov Marat Vladislavovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15-A, 3-ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail: marat_ezhov@mail.ru

НОВОСТИ

ЧЕЛОВЕЧЕСТВО ПОСТЕПЕННО ТЕРЯЕТ ХОЛЕСТЕРИН

Кардиологи выяснили, когда появилась тенденция снижения общего холестерина у людей.

Ученые из Центра по контролю и профилактике заболеваний в Хьюттсвилле (Centers for Disease Control and Prevention, Hattsville) проанализировали восемь исследований в период начиная с 1999 по 2014 г., чтобы выявить тенденции в снижении холестерина. В исследовании участвовали более 39 тыс. взрослых людей, у которых проанализировали уровень общего холестерина. Также в двух группах по 17 тыс. человек были проанализированы уровни триглицерида и липопротеинов низкой плотности соответственно.

Скорректированная по возрасту средняя величина общего холестерина снизилась с 204 мг/дл в 1999–2000 гг. до 189 мг/дл в 2013–2014 гг. Средний показатель триглицерида снизился с

123 мг/дл в 1999–2000 гг. до 97 мг/дл в 2013–2014 гг., а липопротеинов низкой плотности – с 126 до 111 мг/дл.

Более того, исследование показало, что тенденция к снижению продолжается – об этом свидетельствует сравнительный анализ значений в 2011–2012 и 2013–2014 гг. Так, на 6–13 мг/дл – триглицерида и на 4 мг/дл – липопротеинов низкой плотности. Похожие тенденции к снижению ученые выявили и при сравнительном анализе периодов 1999–2000 и 2013–2014 гг.

Ученые объясняют эти тенденции удалением трансжирных кислот из пищевых продуктов, что и повлияло на снижение холестерина.

Продолжающееся падение уровней триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, а также общего холестерина является важным фактором и может способствовать снижению смертности вследствие ишемической болезни сердца, полагают авторы исследования.



Аторвастатин у пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка

Е.В. Филиппов✉, ORCID: 0000-0002-7688-7176, e-mail: dr.philippov@gmail.com

К.А. Мосейчук, ORCID: 0000-0002-4444-2439, e-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) может манифестировать как классическими болями в грудной клетке, так и атипичной стенокардией. При этом частота ИБС в группе пациентов мужского пола с атипичной стенокардией в возрасте старше 60 лет может достигать 59–78%. Следует отметить, что при диффузном поражении коронарных артерий на первое место может выходить клиника хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая будет являться основным лимитирующим фактором. У пациентов с ИБС и ХСН при приеме аторвастатина следует ожидать снижения риска развития неблагоприятных исходов и госпитализаций по поводу ХСН. Однако это не отменяет необходимости терапии ХСН и ее оптимизации в случае необходимости. В основе терапии этих пациентов лежит прием высоких доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторов (ББ) и статинов. С точки зрения клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХСН рутинное использование статинов при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) не рекомендовано. Этот вывод сделан на основании двух многоцентровых рандомизированных клинических исследований, которые целенаправленно изучали использование статинов при ХСН (CORONA и GISSI-HF). Однако данный документ рекомендует использование статинов с целью профилактики ХСН у пациентов с ИБС. Также следует обсуждать продолжение терапии статинами у пациентов, которые уже получают эти препараты по поводу ИБС или гиперлипидемии. Таким образом, использование аторвастатина у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией миокарда левого желудочка может снижать риск неблагоприятных исходов и госпитализаций по поводу ХСН. У пациентов с неишемической ХСН прием статинов не ассоциируется с улучшением прогноза. Таким образом, решение о назначении данной группы препаратов у пациентов с ХСН должно учитывать конкретную клиническую ситуацию и быть строго индивидуализированным.

Ключевые слова: аторвастатин, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, систолическая дисфункция левого желудочка

Для цитирования: Филиппов Е.В., Мосейчук К.А. Аторвастатин у пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка. *Медицинский совет*. 2019;(16):28-33. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-28-33.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atorvastatin in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction

Evgeniy V. Filippov✉, ORCID: 0000-0002-7688-7176, e-mail: dr.philippov@gmail.com

Kseniya A. Moseychuk, ORCID: 0000-0002-4444-2439, e-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya Ul., Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Coronary artery disease (CAD) can manifest as a classic chest pain, or atypical angina. At the same time, the prevalence of CAD in a group of male patients with atypical angina over the age of 60 can reach 59–78%. It should be noted that the clinic manifestation of the chronic heart failure (CHF), which will be the main limiting factor, may take centre stage in diffuse coronary artery atherosclerosis. In patients with coronary artery disease and heart failure, who take atorvastatin, one should expect a decrease in the risk of adverse outcomes and hospitalizations due to heart failure. However, this does not negate the need for treatment and optimization of heart failure, if necessary. The therapy of these patients is based on the administration of high doses of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), beta-blockers (BB) and statins. The routine use of statins in heart failure with low ejection fraction (EF) is not recommended for the management of patients with heart failure from clinical guidelines point of view. This conclusion is based on two multicenter randomized clinical trials that have purposefully studied the use of statins in heart failure (CORONA and GISSI-HF). However, this document recommends the use of statins to prevent heart failure in patients with coronary artery disease. Continuing statin therapy in patients, who are already receiving these drugs for coronary artery disease or hyperlipidemia, should also be discussed. Thus, the use of atorvastatin in patients with coronary artery disease and systolic left ventricular myocardial dysfunction can reduce the risk of adverse outcomes and hospitalizations due to heart failure. In patients with non-ischemic heart failure, taking statins is not associated with improved survival. Thus, the decision to prescribe this group of drugs in patients with chronic heart failure should take into account the specific clinical situation and be strictly individualized.

Keywords: atorvastatin, coronary heart disease, chronic heart failure, ischemic cardiomyopathy, left ventricular systolic dysfunction

For citation: Evgeniy V. Filippov, Kseniya A. Moseychuk. Atorvastatin in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):28-33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-28-33.

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

ВВЕДЕНИЕ

Липиды составляют около 70% сухого вещества плазмы [1]. Нарушение функционирования липидной транспортной системы или повышение уровня одного из ее компонентов, как правило, общего холестерина (ХС) крови и/или ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ведет к развитию дислипидемии. Данные ряда исследований подтвердили ее роль в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и кардио-васкулярных смертей, что привело к созданию липидной теории атеросклероза [2]. Впервые это было показано во Фрамингемском исследовании [3]. Связь концентрации общего ХС и ЛПНП с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у мужчин, так и у женщин установлена давно. В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования 55 000 смертей от заболеваний сердца и сосудов, концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня артериального давления (АД) [4, 5]. Двадцатипятилетнее популяционное наблюдение в рамках исследования, проводившегося в семи странах, показало, что относительный риск, связанный с высокой концентрацией ХС, был практически одинаков в Финляндии, Италии, Греции и Нидерландах; единственным исключением оказалась Япония [6]. Однако абсолютный риск, ассоциированный с содержанием ХС, существенно варьировал по странам. ИБС редко встречается в популяциях со средней сывороточной концентрацией ХС менее 3–4 ммоль/л даже при наличии других факторов риска, но даже в популяциях с очень низким содержанием ХС, например в Китае, была обнаружена корреляция между концентрацией ХС и смертностью от ИБС [7]. Снижение уровня ХС в общей популяции значимо уменьшает вероятность развития новых случаев коронарной болезни сердца (КБС). Уменьшение концентрации общего ХС в крови всего на 1% ведет к снижению риска развития различных форм заболевания на 2,5%. Так, в США с 1968 г. смертность, связанная с ИБС, снизилась на 30%. Это в определенной мере, помимо других причин, связывается с уменьшением концентрации сывороточного ХС у населения страны на 0,6–0,8 ммоль/л [8]. Другие показатели липидного обмена также важны при оценке риска. Так, аполипопротеиды А и В (АпоА1 и АпоВ), а особенно их соотношение (АпоВ/АпоА1) > 1 повышает атерогенность сыворотки, а АпоВ/АпоА1 < 1, наоборот, снижает. Исследование INTERHEART показало, что риск ИМ увеличивается более чем в 3 раза при АпоВ/АпоА1 > 1 [9]. Еще одним фактором риска является липопротеин(а) (Лп(а)). Было показано, что высокая концентрация Лп(а) связана с повышенным риском КБС и ишемического инсульта [10]. Таким образом, связь между дислипидемией и развитием ИБС очевидна.

РОЛЬ СТАТИНОВ ПРИ ИБС

У пациентов со стабильной ИБС коррекция липидных нарушений крайне важна, поскольку снижает риск развития неблагоприятных событий. Однако течение ИБС

может быть различным. ИБС может манифестировать как классическими болями в грудной клетке, так и атипичной стенокардией. При этом частота ИБС в группе пациентов мужского пола с атипичной стенокардией в возрасте старше 60 лет может достигать 59–78% [11]. Следует отметить, что при диффузном поражении коронарных артерий на первое место может выходить клиника хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая будет являться основным лимитирующим фактором. Частота болей в грудной клетке в этом случае будет снижаться.

В предыдущих исследованиях продемонстрирована важность использования у этих пациентов статинов [11]. При этом для прогноза решающее значение имеет не столько сам факт приема данной группы препаратов, сколько их доза. Преимущества более высоких доз статинов (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут) были установлены ранее. Так, исследование ALLIANCE проводилось с участием лиц старше 18 лет с известной КБС [12]. Его достоинством является то, что оно было спланировано, как в реальной клинической практике. В исследование было включено 2442 пациента: 1217 – в группу «агрессивного лечения» аторвастатином и 1225 – в группу обычной липидснижающей терапии. Медиана наблюдения составила 54,3 мес., в среднем – 51,5 мес., стандартная ошибка – 0,37). Средняя доза исследуемого препарата в группе аторвастатина составила 40,5 мг, 45% пациентов получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Исследование продемонстрировало значимое уменьшение первичной конечной точки (отношение шансов (ОШ) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,97, $p = 0,020$) и нефатального ИМ (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,38–0,74, $p = 0,0002$) (табл. 1). Использование «агрессивной стратегии» не привело к значимому снижению смертности от всех причин и количества госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии или ХСН [12].

В этом же исследовании было показано преимущество аторвастатина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ИБС. Относительный риск развития первичной конечной точки снижался на 28% у пациентов с ХБП и на 11% – без ХБП в группе аторвастатина [13]. При приеме данного препарата в течение всего периода наблюдения скорость клубочковой фильтрации не снижалась.

В исследовании IDEAL также оценивалась роль длительной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. В него было включено 8888 пациентов. Пациенты были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и симвастатина 20 мг/сут. В группе аторвастатина частота наступления смерти от сердечно-сосудистых причин и ИМ была ниже на 11% (ОШ 0,89, 95% ДИ 0,78–1,01, $p = 0,07$) в сравнении с группой симвастатина. У пациентов, принимавших аторвастатин, было выявлено значимое снижение количества любых сердечно-сосудистых событий (16%, $p < 0,001$) [14].

РОЛЬ СТАТИНОВ ПРИ ИБС И ХСН

В описанных выше исследованиях не было получено значимого эффекта приема аторвастатина по сравнению

● **Таблица 1.** Конечные точки в исследовании ALLIANCE (адаптировано из [12])
 ● **Table 1.** Endpoints in the ALLIANCE study (adapted from [12])

Конечные точки	Аторвастатин, агрессивная терапия (n = 1217) n (%)	Обычная липид-снижающая терапия n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка	289 (23,7)	333 (27,2)	0,83 (0,71–0,97)	0,020
Сердечно-сосудистая смерть	43 (3,5)	61 (5,0)	0,69 (0,47–1,02)	0,059
Нефатальный ИМ	52 (4,3)	94 (7,7)	0,52 (0,38–0,74)	0,0002
Остановка сердца	2 (0,2)	5 (0,4)	0,37 (0,07–1,89)	0,229
Чрескожное коронарное вмешательство	197 (16,2)	225 (18,4)	0,84 (0,70–1,02)	0,080
Нестабильная стенокардия, требующая госпитализации	126 (10,4)	147 (12,0)	0,83 (0,65–1,05)	0,125
Смерть от всех причин	121 (9,9)	127 (10,4)	0,92 (0,72–1,18)	0,523
Госпитализация по поводу ХСН	42 (3,5)	56 (4,6)	0,73 (0,49–1,09)	0,119
Любые исходы	408 (33,5)	443 (36,2)	0,88 (0,77–1,01)	0,060

с обычной терапией на госпитализации и смертность от ХСН. Однако ряд более поздних работ выявил такие закономерности. Так, в исследовании M. Correale, включавшем 195 амбулаторных пациентов с ХСН любой этиологии (114 – принимали аторвастатин, 81 – не принимал статины, средняя длительность наблюдения – 318 ± 262 дня), было показано, что прием аторвастатина ассоциируется с более низкой частотой смертей от сердечно-сосудистых причин (0% против 7%, $p = 0,01$) [15]. При этом даже после коррекции значений на пол, возраст, фракцию выброса прием ИАПФ и ББ данная ассоциация в многомерном анализе оставалась значимой (ОШ 0,83, 95%ДИ 0,71–0,96, $p < 0,05$). У пациентов с ХСН ишемической этиологии, принимающих аторвастатин, также были выявлены значимые различия в смертности от всех причин (10% против 26%, $p < 0,05$), сердечно-сосудистой смертности (0% против 8%, $p < 0,05$) и наличии стойких желудочковых аритмий (5% против 19%, $p < 0,05$) [15].

Применение аторвастатина при ХСН обобщено в метаанализе M. Xu et al. [16]. В нем продемонстрировано его преимущество по сравнению с плацебо в снижении смертности от всех причин (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,21–0,71, $p = 0,002$) и госпитализаций по поводу ХСН (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,18–0,52, $p < 0,001$) [16].

Таким образом, у пациентов с ИБС и ХСН при приеме аторвастатина, согласно данным исследований (в основном «случай – контроль»), следует ожидать снижения риска развития неблагоприятных исходов и госпитализаций по поводу ХСН, что продемонстрировано на клиническом примере.

Пациент 64 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, которая постепенно нарастала в течение 2 нед., периодические неинтенсивные боли в нижней трети грудины, купирующиеся в покое самостоятельно в течение 10 мин, чаще появляющиеся при незначительной физической нагрузке. При детальном расспросе выяснено, что заболевание манифестировало неин-

тенсивными болями за грудиной, связанными с физической нагрузкой, 8 лет назад; пациент лекарственные препараты не принимал, к врачу не обращался. Через год после начала заболевания стала появляться одышка, которая постепенно нарастала. Боли за грудиной, учитываемая ограничение физической активности за счет одышки, перестали беспокоить пациента. В течение последних 6 лет лечился по поводу дилатационной кардиомиопатии. Госпитализировался в кардиологическое отделение по 2–3 раза в год с декомпенсацией ХСН. Постоянно принимает торасемид 5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, биспролол 5 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут. В течение 2 последних дней употреблял алкоголь около 100 мл в сутки в пересчете на этиловый спирт.

При осмотре: периферических отеков нет. В легких: дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердце: тоны приглушены, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги; селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. АД = 116/80 мм рт. ст., ЧСС = 88 уд./мин. Рост – 176,0 см, вес – 100,1 кг. Тест 6-минутной ходьбы – 99 м.

На фоне употребления алкоголя у пациента в биохимическом анализе крови отмечалось повышение маркеров повреждения печени, повышение КФК и МВ КФК в 1-й и 2-й день госпитализации (табл. 2). Закономерно у пациента изменены показатели коагулограммы. К 9 дню госпитализации наступила нормализация всех показателей. При обследовании данных за хронические гепатиты В и С получено не было. Динамика уровня общего холестерина также отражала улучшение функции печени. К 9 дню его концентрация составила 5,0 ммоль/л. Также обращали на себя внимание повышенный креатинин и сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что характерно для декомпенсации ХСН.

На рисунке 1 представлена ЭКГ: синусовая тахикардия, отклонение электрической оси сердца влево. Неспецифические изменения в миокарде левого желудочка (ЛЖ). Без динамики по сравнению с предыдущими ЭКГ.

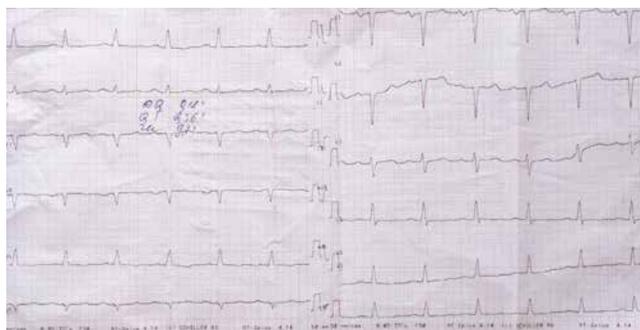
● **Таблица 2.** Динамика биохимических параметров у пациента
 ● **Table 2.** Dynamics of biochemical parameters in a patient

Параметры	1-й день	2-й день	4-й день	5-й день	7-й день	9-й день
Билирубин, мкмоль/л	48,5	27,1	22,6	15,4		15,8
Общий холестерин, ммоль/л	3,97	3,61		4,2	4,98	5,00
Мочевина, ммоль/л	11,9	20,3	22,9	18,9	11,7	13,1
Креатинин, мкмоль/л	192	249	157	129	99	101
СКФ, мл/мин	48	38	59	70	96	96
АСТ, Е/л	340	148	91	32	29	40
АЛТ, Е/л	289	142	85	35	18	35
ЩФ, Е/л			281		230	188
КФК, Е/л	309	196	100	122	127	67
МВ КФК, Е/л	48,0	28,0	22,0	23,1	19,9	22,0
ТГ, ммоль/л					1,44	1,96
ЛПНП, ммоль/л						2,83
ЛПВП, ммоль/л						0,57
СРБ, мл/л	21,0	14,0	4,8	5,0	4,3	4,1
Тропонин, нг/мл	0,1	0,1	0,1			0,1
D-dimer, нг/л	1,5	>4,0	4,0		>4,0	
Протромбин		0,44	0,55	0,62	0,81	0,90
Тромбиновое время, сек	21,7	>60	21,9	20,3		
Фибриноген, г/л	5,49	3,82	3,76			
АЧТВ, сек	35,3	39,8	22,1			
Фибринолитическая активность, мин	>30	55	42			

Спирометрия: умеренные рестриктивные изменения легких.

Рентгенография органов грудной клетки: в легких теней очагово-инфильтративного характера не выявлено. Корни структурны. Диафрагма, синусы – норма. Сердце увеличено за счет ЛЖ. Аорта склерозирована.

● **Рисунок 1.** ЭКГ пациента
 ● **Figure 1.** ECG of a patient

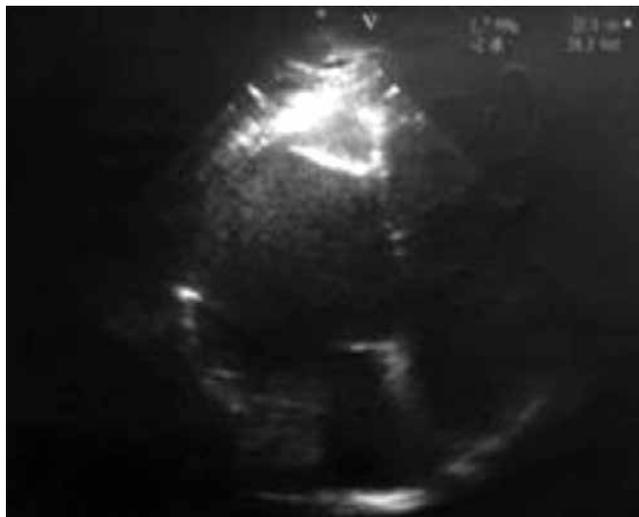


Холтер-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 72 до 102 (средний – 79) уд./мин. Одиночная наджелудочковая экстрасистолия – 4; парная одиночная наджелудочковая экстрасистолия – 1; одиночная желудочковая экстрасистолия – 17; гипертрофия левого желудочка с изменениями в миокарде. Ночью в течение 94 мин депрессия сегмента ST до 1 мм по переднебоковой стенке ЛЖ.

На эхокардиографии: аорта – 3,5 см, уплотнена, левое предсердие – 4,1 см, конечный диастолический размер ЛЖ – 6,97 см, конечный систолический размер ЛЖ – 4,7 см, фракция выброса – 41%, диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки – 1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ – 0,8. Аортальный клапан – амплитуда раскрытия нормальная, створки уплотнены, кальциноз фиброзного кольца. Митральный клапан – противофаза есть, створки уплотнены, кальциноз фиброзного кольца, регургитация 2 степени. Правое предсердие – 4,7 x 6,0 см. Переднезадний размер правого желудочка – 3,2 см. Трикуспидальный клапан – регургитация 2 степени. Систолический градиент давления на трикуспидальном клапане – 30 мм рт. ст. Заключение: Атеросклероз аорты. Недостаточность митрального клапана. Дилатация полостей сердца. Снижение сократимости миокарда. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Легочная гипертензия.

На *рисунке 2* представлен дилатированный ЛЖ.

● **Рисунок 2.** Дилатация ЛЖ у пациента
 ● **Figure 2.** LV dilatation in a patient



Пациент получал диуретики, в т. ч. внутривенно, спиронолактон, ИАПФ, ББ, гепатопротекторы, в течение первых 7 дней госпитализации – дигоксин.

На 10-е сут госпитализации (после нормализации креатинина и показателей функции печени) пациенту была проведена коронароангиография (КАГ). На КАГ – смешанный тип коронарного кровоснабжения сердца. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – с четкими, ровными контурами. Передняя нисходящая артерия (ПНА) сужена в верхнем сегменте на 70%, в среднем сегменте имеет короткий окклюзирующий стеноз – 99%, в нижнем

сегменте сужена на 70%. Диагональная ветвь (ДВ) 2 сужена в устье на 90%, в среднем сегменте – на 70%. Огибающая артерия (ОА) сужена в верхнем сегменте на 70%. Ветвь тупого края (ВТК) 1 окклюзирована в среднем сегменте, постокклюзионные отделы заполняются по меж- и внутрисистемным коллатералям. Правая коронарная артерия (ПКА) окклюзирована на границе верхнего и среднего сегмента, постокклюзионные отделы заполняются по меж- и внутрисистемным коллатералям. Все артерии мелкие, извитые. От чрескожного коронарного вмешательства и направления к кардиохирургу пациент категорически отказался.

Таким образом, с учетом наличия в клинической картине болей в грудной клетке, данных эхокардиографии (дилатация полостей сердца, снижение сократимости ЛЖ, диффузного атеросклероза) пациенту установлен следующий диагноз: ИБС: стенокардия напряжения 3 ФК (ССС). Ишемическая кардиомиопатия. ХСН 2А стадии, 4 ФК.

Назначена терапия: периндоприл 5 мг/сут, бисопролол 7,5 мг/сут, аспирин 75 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут, торасемид 5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут.

Пациент выписан на 14-е сут, одышка уменьшилась до 2 ФК (тест 6-минутной ходьбы – 398 м), АД = 120/84 мм рт. ст., ЧСС = 62 уд./мин. Маркеры воспаления, некроза миокарда – в норме.

В течение следующих 12 мес. терапия не менялась, пациент продолжал отказываться от оперативного лечения.

Через 8 нед. – одышка соответствует 2 ФК, боли в грудной клетке не беспокоят, общий холестерин – 4,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,3 ммоль/л, креатинин – 93 мкмоль/л, АСТ – 28 Е/л, АЛТ – 32 Е/л, билирубин – 12,5 мкмоль/л.

При осмотре через 12 мес. – одышка соответствует 2 ФК, боли в грудной клетке не беспокоят, общий холестерин – 4,0 ммоль/л, ЛПНП – 2,3 ммоль/л, креатинин – 90 мкмоль/л, АСТ – 26 Е/л, АЛТ – 30 Е/л, билирубин – 12,1 мкмоль/л. Эхокардиография: аорта – 3,5 см, уплотнена, левое предсердие – 4,0 см, конечный диастолический размер ЛЖ – 6,7 см, конечный систолический размер

ЛЖ – 4,5 см, фракция выброса – 47%. По результатам обследования рекомендовано продолжить прием терапии в полном объеме: периндоприл 5 мг/сут, бисопролол 7,5 мг/сут, аспирин 75 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут, торасемид 5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут.

Из приведенного примера видно, что аторвастатин может использоваться у данной категории пациентов. Кроме того, его прием способен улучшать исходы заболевания. Однако это не отменяет терапии ХСН и ее оптимизации в случае необходимости. В основе терапии этих пациентов лежит прием высоких доз ИАПФ, ББ и статинов [17].

С точки зрения клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХСН рутинное использование статинов при ХСН с низкой ФВ не рекомендовано. Этот вывод сделан на основании двух многоцентровых рандомизированных клинических исследований, которые целенаправленно изучали использование статинов при ХСН (CORONA и GISSI-HF). Однако данный документ рекомендует использование статинов с целью профилактики ХСН у пациентов с ИБС. Также следует обсуждать продолжение терапии статинами у пациентов, которые уже получают эти препараты по поводу ИБС или гиперлипидемии [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование аторвастатина у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией миокарда ЛЖ может снижать риск неблагоприятных исходов и госпитализаций по поводу ХСН. У пациентов с неишемической ХСН прием статинов не ассоциируется с улучшением прогноза. Таким образом, при принятии решения о назначении данной группы препаратов пациентам с ХСН должна учитываться конкретная клиническая ситуация, подход должен быть строго индивидуальным.



Поступила / Received 20.08.2019
Отрецензирована / Review 03.09.2019
Принята в печать / Accepted 11.09.2019

Список литературы / References

1. Quehenberger O., Dennis E.A. The human plasma lipidome. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1812-1823. doi: 10.1056/NEJMra1104901.
2. Lipid metabolites and pathways strategies (LIPID MAPS). Lipidomics gateway national institute of general medical sciences. Available at: <http://lipidmaps.org>.
3. Wilson P.W., Abbott R.D., Castelli W.P. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis.* 1988;8(6):737-741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3196218>.
4. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992;2(1-2):23-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1342260>.
5. Lewington S., Whitlock G., Clarke R., Sherliker P., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829-1839. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
6. Verschuren W.M., Jacobs D.R., Bloemberg B.P., Kromhout D., Menotti A., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Dontas A.S., Fidanza F. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA.* 1995;274:131-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serum+total+cholesterol+and+long-term+coronary+heart+disease+mortality+in+different+cultures.+Twenty-five-year+follow-up+of+the+seven+countries+study>.
7. Chen Z., Peto R., Collins R., MacMahon S., Lu J., Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ.* 1991;303:276-282. doi: 10.1136/bmj.303.6797.276.
8. Ford E.S., Mokdad A.H., Giles W.H., Mensah G.A. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation.* 2003;107(17):2185-2189. doi: 10.1161/01.CIR.0000066320.27195.B4.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
10. Bonow R.O., Mann D., Zipes D., Libby P. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine:* 9th ed. Elsevier; 2015. pp. 1943. Available at: <https://expertconsult.inkling.com/read/braunwald-heart-disease-cardiovascular-medicine-10/sample-update/reader-1>.
11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J., Gersh B., K. Gitt A., Hulot J., Marx N., H. Opie L., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D., E. van der Wall E., J. M.

- Vrints C. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(7):7-79. doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J., Gersh B., K. Gitt A., Hulot J., Marx N., H. Opie L., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D., E. van der Wall E., J. M. Vrints C. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2014;(7):7-79. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
12. Koren MJ., Hunninghake D.B.; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1772-1779. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
13. Koren MJ., Davidson M.H., Wilson DJ., Fayyad R.S., Zuckerman A., Reed DP; ALLIANCE Investigators. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):741-750. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.025.
14. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J., Olsson A.G., Tikkanen M.J., Holme I., Larsen M.L., Bendixen F.S., Lindahl C., Szarek M., Tsai J.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-2445. doi: 10.1001/jama.294.19.2437.
15. Correale M., Totaro A., Passero T., Abruzzese S., Musaico F., Ferraretti A., Ieva R., Di Biase M., Brunetti N.D. Treatment with atorvastatin is associated with a better prognosis in chronic heart failure with systolic dysfunction: results from The Daunia Heart Failure Registry. *Neth Heart J*. 2013;21(9):408-416. doi: 10.1007/s12471-013-0430-y.
16. Xu M., Yuan G., Wei F. Effect of atorvastatin in patients with chronic heart failure – insights from randomized clinical trials. *Arch Med Sci*. 2010;6(6):866-873. doi: 10.5114/aoms.2010.19293.
17. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галывич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шлякто Е.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6):8-158. doi: 10.18087/cardio.2475.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галывич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шлякто Е.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6):8-158. doi: 10.18087/cardio.2475.
18. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gauthier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Zh.D., Koziołova N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galayvich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Clinical recommendations OSSH - RSC - RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(6):8-158. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2475.
19. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):7-81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
20. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7-81. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.

Информация об авторах:

Филлипов Евгений Владимирович, д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Мосейчук Ксения Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; e-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Information about the authors:

Evgeniy V. Filippov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budget Education Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltnaya UL, Ryazan, 390026, Russia; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Kseniya A. Moseychuk, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budget Education Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltnaya UL, Ryazan, 390026, Russia; e-mail: ka.moseychuk@gmail.com

НОВОСТИ

О МЕРАХ СОХРАНЕНИЯ ПАМЯТИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

По прогнозам ВОЗ, через 10–15 лет более 70 млн жителей будут страдать от болезней сосудов и сердца, различных форм старческого слабоумия и нарушений мозгового кровообращения. Доктор Филип Горелик (Philip Gorelick) из университета штата Мичиган в Гранд-Рапидсе (США) и его коллеги, кардиологи и нейрофизиологи, уже давно обратили внимание на то, что для болезни Альцгеймера, старческой деменции и многих других проблем, связанных с работой мозга, характерны те же факторы риска, что и для развития атеросклероза, который является одной из причин ишемической болезни сердца и инсультов. В ходе изучения научных работ ученые выявили семь основных факторов риска, нейтрализовав которые можно снизить вероятность заболеваний сосудов и сердца, а также развития старческо-

го слабоумия. Все они связаны с образом жизни, наличием вредных привычек и диетой. Основной рекомендацией ученых является контроль давления и уровня инсулина и холестерина в крови, а также физическая активность, коррекция веса, правильное питание и избавление от курения. Ученые отмечают, что следование даже одному из этих правил снизит вероятность возникновения такого рода проблем на 50%, а соблюдение всех пунктов практически полностью исключает развитие проблем с сердцем и болезни Альцгеймера в пожилом возрасте. Доктор Горелик и его коллеги надеются, что соблюдение выше-названных мер по сохранению физического и умственного здоровья позволит к 2020 г. улучшить состояние жителей на 20%.



Место ривароксабана в лечении пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца

О.В. Аверков✉, ORCID: 0000-0002-3010-755X, e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23
 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В аналитической статье обсуждаются замысел и результаты недавнего исследования COMPASS. Особое внимание уделено деталям сравнения эффективности и безопасности сочетания ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты с таковыми при использовании только ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Среди аргументов в пользу достаточно широкого длительного использования комбинации антиагреганта и антикоагулянта, помимо существенного снижения риска суммы традиционно учитываемых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность), выделено привлекательное влияние обсуждаемой антитромботической стратегии на общую смертность больных, приемлемое соотношение эффективности и геморрагической безопасности, прежде всего отсутствие увеличения риска кровотечений со смертельным исходом и риска внутричерепных кровотечений. Описаны подходы к отбору больных ишемической болезнью сердца для участия в длительном лечении сочетанием ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты. Упомянуты альтернативные возможности усиления вторично-профилактических эффектов ацетилсалициловой кислоты, приведены аргументы в пользу предпочтительности обсуждаемого в статье подхода.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, ацетилсалициловая кислота, ривароксабан, вторичная профилактика.

Для цитирования: Аверков О.В. Место ривароксабана в лечении пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца. *Медицинский совет*. 2019;(16):34-41. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-34-41.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании АО «БАЙЕР» (PP-XAR-RU-0228-1).

The Role of Rivaroxaban in the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease

Oleg V. Averkov✉, ORCID: 0000-0002-3010-755X, e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya Ul., Moscow, 111539, Russia
 Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova Ul., Moscow, 117997, Russia

Abstract

An analytical article discusses the design and results of the recent COMPASS study. Particular attention is paid to the details of comparison of the efficacy and safety of rivaroxaban combined with acetylsalicylic acid and the efficacy and safety of drugs containing acetylsalicylic acid only in patients with stable coronary artery disease. In addition to a significant reduction in the risk of the sum of traditionally recognizable events (myocardial infarction, stroke, cardiovascular mortality), among the arguments in favour of fairly widespread prolonged use of the antiplatelet agent combined with anticoagulant is an attractive effect of the debated antithrombotic strategy on the overall mortality of patients, an acceptable ratio of efficacy and hemorrhagic safety, first of all the absence of the increased risk of fatal bleeding and the risk of intracranial bleeding. The article describes approaches to the selection of patients with coronary artery disease for the participation in the long-term treatment with rivaroxaban combined with acetylsalicylic acid. Alternative possibilities for enhancement of the secondary prophylactic effects of acetylsalicylic acid are mentioned, the arguments supporting the preference of the approach discussed in the article are presented.

Keywords: stable coronary artery disease, previous myocardial infarction, acetylsalicylic acid, rivaroxaban, secondary prevention

For citation: Averkov O.V. The Role of Rivaroxaban in the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):34-41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-34-41.

Conflict of interest: The article is published with the support of BAYER (PP-XAR-RU-0228-1).

ВВЕДЕНИЕ

Стабильная ишемическая болезнь сердца (СИБС) – достаточно широкое понятие, включающее как больных со стабильной стенокардией, так и тех, кто не имеет симптомов ишемии миокарда, но пережил эпизод острого коронарного синдрома (ОКС) и/или реваскуляризацию миокарда (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ)), а иногда имеет только подтвержденное стенозирующее поражение коронарных артерий сердца (без клинических проявлений). Подразумевается, что общим морфологическим субстратом разных клинических вариантов СИБС является коронарный атеросклероз различной степени выраженности [1]. Еще одним важным поводом для выделения и совместного рассмотрения подобной популяции больных является общий комплекс немедикаментозных и лекарственных вмешательств, направленных на улучшение выживаемости таких больных, а также на снижение инвалидизации, вызванной острыми сосудистыми катастрофами (тромбозом коронарных артерий, артерий головного мозга и периферических артерий) и их последствиями.

Среди медикаментозных вмешательств, используемых для достижения этих целей, важнейшее место отводится «аспиринотерапии», многие годы являвшейся безальтернативным подходом к длительной, фактически пожизненной, профилактике тромбоза, осложняющего атеросклероз, прежде всего коронарный [2]. В последние годы, наряду с признанием неприемлемо высокой частоты атеротромботических событий и смертельных исходов при длительном наблюдении за больными с СИБС (чаще всего речь идет о больных, переживших инфаркт миокарда (ИМ)) [3], предпринимаются попытки усилить длительную антитромботическую терапию СИБС за счет присоединения к ацетилсалициловой кислоте (АСК) второго [4, 5] и даже третьего (в дополнение к АСК и клопидогрелу) [6] антитромботического средства.

Одной из достаточно успешных попыток подобного усиления антитромботического воздействия при СИБС является длительное сочетанное применение профилактической дозы АСК и минимальной дозы прямого ингибитора Ха-фактора ривароксабана. Возможности для успешного использования такого сочетания достаточно убедительно обозначены в результатах крупного многоцентрового исследования COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – Сердечно-сосудистые исходы у людей при использовании антикоагулянтных стратегий) [7, 8].

ИССЛЕДОВАНИЕ COMPASS

Исследование III фазы COMPASS было задумано и реализовано как проспективное международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное и контролируемое. В него включались больные с СИБС и/или заболеваниями периферических артерий (ЗПА).

Основной идеей исследования была оценка возможностей ривароксабана во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при использовании его в сочетании с АСК и в виде монотерапии [7].

С позиции заявленного в названии статьи определения места ривароксабана в лечении пациентов с СИБС крайне важны детали отбора таких больных в обсуждаемое исследование [7]. Пациент с СИБС должен был иметь перенесенный ИМ (в пределах 20 лет до включения) или многососудистое поражение коронарного русла с клиникой стенокардии или с указаниями на стабильную или нестабильную стенокардию в прошлом, или многососудистую реваскуляризацию (ЧКВ или КШ) в прошлом. Отдельных разъяснений требует понятие «многососудистости», использованное в данном исследовании, позволяющее распространить результаты COMPASS на достаточно большую популяцию больных СИБС. Требовалось наличие стенозов, суживающих просвет двух и более крупных ветвей коронарных артерий сердца на 50 и более процентов от их внутреннего диаметра. Подтверждение этих сужений допускалось либо с помощью стандартной коронарографии, либо, предположительно, с помощью неинвазивного исследования в виде визуализации миокарда и/или результатов стресс-тестов (физической нагрузки или фармакологически), указывающих на значительную ишемию в двух и более «коронарных территориях»; или на одной «коронарной территории», если имелось подтверждение реваскуляризации в хотя бы еще одной альтернативной «коронарной территории». Не менее важным было то, что вышеперечисленных критериев было достаточно только для больных с СИБС в возрасте 65 лет и старше. Для включения в COMPASS больных моложе этой возрастной границы требовалось доказанное сопутствующее атеросклеротическое поражение артерий одного из периферических бассейнов – сонных артерий и артерий нижних конечностей (критерии – см. ниже). Но наличие мультифокального атеросклероза у больных с СИБС моложе 65 лет не было обязательным, если у них имелись два любых других фактора риска: курение (к началу участия в исследовании или прекращение в пределах ближайшего года), сахарный диабет, нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин), нетяжелая недостаточность кровообращения, нелакунарный ишемический инсульт давностью более 1 мес. Особую группу больных СИБС в исследовании COMPASS составили больные, включенные в него в пределах 4–14 дней после КШ (включение их было возможным не ранее чем через 24 часа после удаления дренажей и не ранее чем через 12 часов после применения любого антикоагулянта).

Отдельного обсуждения (за пределами данной статьи) требуют результаты COMPASS у больных без документированной СИБС, имеющих клинические/инструментальные признаки или проявления атеросклероза периферических артерий [9]. Критериями включения для этих больных были: реваскуляризация артерий ниж-

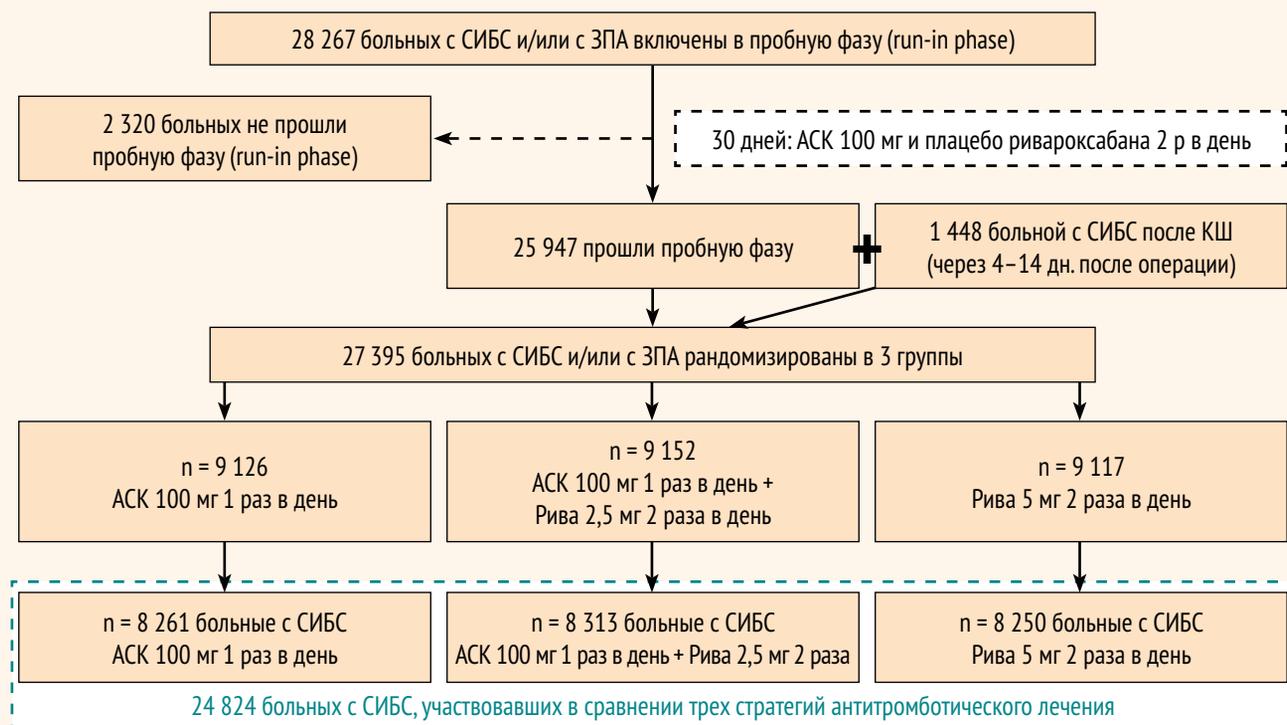
них конечностей в прошлом (аорто-бедренное шунтирование или шунтирование артерий нижних конечностей, чрескожное внутрисосудистое вмешательство на подвздошных артериях или артериях, расположенных ниже паховой связки), ампутация конечности в связи с заболеванием артерий, наличие перемежающейся хромоты. В случае перемежающейся хромоты требовалось сочетание ее как минимум с одним дополнительным критерием – низким лодыжечно-плечевым индексом (менее 0,90), подтвержденным при ангиографии или с помощью ультразвука сужением артерий нижних конечностей на 50 и более процентов, поражением каротидного бассейна (реваскуляризация или бессимптомный каротидный стеноз на 50 и более процентов по данным ультразвука или ангиографии).

Важной, редко упоминаемой деталью отбора больных в исследование COMPASS была так называемая пробная фаза (run-in phase), продолжавшаяся 30 дней и подразумевавшая обязательный прием АСК и плацебо ривароксабана практически у всех первоначально отобранных больных (исключение составили больные из особой группы с недавним КШ – см. выше) (рис. 1). Основной идеей этого «оценочного» периода было выявление больных с неспособностью следовать предписанной схеме приема препаратов (по итогам 30 дней производился подсчет принятых лекарств, и больные, принявшие менее 80% доз АСК или ривароксаба-

на, в последующие фазы исследования не включались). Эту фазу не смогли преодолеть более 2000 больных (рис. 1), большинство – по вышеуказанной причине. Но были и те, кто отозвал согласие на участие, у кого-то выявились критерии исключения (перечень их – см. ниже), у небольшой части потенциальных участников произошли неблагоприятные события, в том числе смертельные.

Среди состояний и заболеваний, не допускавших включения больных в исследование COMPASS (критериев исключения), были: высокий риск кровотечения, любой инсульт в пределах месяца (геморрагический инсульт и лакунарный инсульт – в любое время в прошлом), тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка менее 30% или симптомы на уровне III–IV функциональных классов Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, необходимость в двойной антитромбоцитарной терапии, антитромбоцитарной терапии, отличной от АСК, наличие других показаний к антикоагулянтной терапии, известное несердечно-сосудистое заболевание с плохим прогнозом (например, онкозаболевание с метастазами) или повышающее риск нежелательных реакций на вмешательства, предусмотренные исследованием, известная гиперчувствительность или известные противопоказания к ривароксабану, АСК, пантопрозолу и к наполните-

- **Рисунок 1.** Замысел, структура и распределение больных в группы сравнения в исследовании COMPASS
- **Figure 1.** Design, profile and distribution of patients to the comparison groups in the COMPASS study



СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца. ЗПА – заболевания периферических артерий. КШ – коронарное шунтирование. АСК – ацетилсалициловая кислота. Рива – ривароксабан.

лям их лекарственных форм, системное лечение сильными ингибиторами Сур 3А4 и р-гликопротеина (например, азольными противогрибковыми средствами и ВИЧ-протеазами), системное лечение сильными ингибиторами Сур 3А4 (например, рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, фениитоин, карбамазепин), любое известное заболевание печени, связанное с коагулопатией, беременность и неадекватная контрацепция у женщин с детородным потенциалом [7].

Итоговая схема отбора и распределения больных по группам сравниваемых антитромботических стратегий представлена на *рисунке 1*.

Первоначально количество потенциальных включенных в исследование больных рассчитывалось таким образом, чтобы в течение 4 лет наблюдения ожидаемое число основных анализируемых неблагоприятных событий составило 2 200. В итоге в исследование, в котором приняли участие 602 учреждения из 33 стран, были рандомизированы 27 395 больных, в том числе 682 в 15 центрах в РФ.

После 30-дневного пробного периода больных со стабильным течением ИБС или ЗПА (n = 27 395) рандомизировали в 3 группы лечения: ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к приему АСК 100 мг 1 р/сут; ривароксабан в дозе 5 мг 2 р/сут; АСК в дозе 100 мг 1 р/сут. Почти все рандомизированные пациенты прошли заключительный визит периода наблюдения, выбыли из наблюдения менее 1% больных.

Главной конечной точкой при сравнении трех подходов к вторичной антитромботической профилактике была сумма таких событий, как ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть (далее основные сердечно-сосудистые события – ОССС). Среди других (вторичных) конечных точек исследования – сочетание смертельных исходов, связанных с ИБС, случаи ИМ, ишемического инсульта и острой ишемии конечностей. Кроме этого, сравнивали частоту развития (суммарно) случаев ИМ, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти и острой ишемии конечности. Отдельно сравнивали частоту смертельных исходов с любой или неопределенной причиной (далее – общая смертность).

Главной конечной точкой безопасности были крупные кровотечения в соответствии с модифицированным определением Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): фатальное кровотечение и (или) клинически очевидное кровотечение в критическую область или орган, включая внутрисерепное кровотечение, кровотечения с локализацией в спинном мозге, глазах, ретроперитонеальном пространстве, суставах, перикарде или мышцах с развитием компартмент-синдрома, кровотечение в зоне хирургического вмешательства, требующее проведения повторной операции, и (или) кровотечение, требующее госпитализации.

Важнейшим итогом исследования COMPASS можно считать его досрочное прекращение (примерно на 1 год раньше расчетного срока). Произошло это из-за статистически значимого преимущества на уровне частоты ОССС

у сочетания ривароксабана с АСК по сравнению с «монотерапией» АСК. Сумма таких событий через почти два года от начала вмешательства составила 379 (4,1%) случаев в группе совместного применения ривароксабана и АСК и 496 (5,4%) случаев в группе лечения АСК (отношение рисков (ОР) по ОССС составило 0,76 (95% доверительный интервал (ДИ) от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$). Группа больных, получавших только ривароксабан (5 мг 2 раза в день), по частоте этих событий заняла промежуточное положение – 448 (4,9%) случаев, которое не имело значимых отличий от двух других групп. Номинально преимущество комбинации антиагреганта и антикоагулянта перед «монотерапией» АСК было зарегистрировано на уровне еще одного важного показателя – общей смертности: 313 (3,4%) случаев смерти в группе ривароксабана в сочетании с АСК и 378 (4,1%) случаев смерти в группе монотерапии АСК (ОР 0,82; 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$ – исходно заявленное пороговое значение p для официального подтверждения статистической значимой разницы – 0,0025, формально не достигнуто) [8].

Вполне ожидаемой платой за внушительное преимущество перед АСК у комбинированной терапии (АСК и ривароксабаном) оказалось увеличение частоты крупных кровотечений: (3,1% и 1,9% в группе сочетанной терапии и в группе АСК, соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$). Плата эта выглядит вполне приемлемой, т. к. речь не идет о значимом увеличении риска фатальных кровотечений или кровотечений в структуры головного мозга. Основную разницу в частоте кровотечений обеспечили кровотечения, потребовавшие госпитализации или ведения больных в условиях отделений неотложной помощи. Большинство крупных геморрагических событий во всех трех группах составили кровотечения с локализацией в желудочно-кишечном тракте [8].

Результаты сравнения терапии ривароксабаном в сочетании с АСК и монотерапии АСК на уровне событий главной конечной точки и крупных кровотечений оказались сходными в большинстве подгрупп, выделенных на основании возраста, пола, географического региона, расовой или этнической принадлежности, массы тела, функции почек и факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табакокурение, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия) [8].

В итоге сравнения трех антитромботических стратегий в исследовании COMPASS в целом наиболее удачным оказалось использование сочетания ривароксабана и АСК. Монотерапия ривароксабаном 5 мг 2 раза в день из-за отсутствия преимущества перед АСК на уровне ОССС, а главное, из-за явного проигрыша на уровне внутрисерепных кровотечений, оказалась вне интересов производителя, а значит, и практических врачей. Поэтому в рамках заявленной в названии статьи темы далее речь пойдет в основном о преимуществах сочетания АСК и ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в день) перед недавним многолетним стандартом вторичной профилактики у больных с СИБС – АСК.

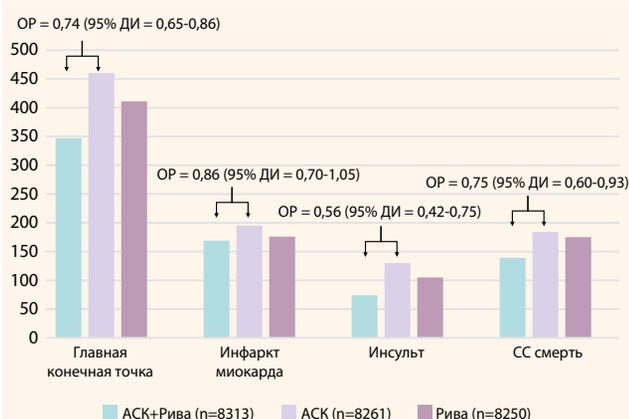
БОЛЬНЫЕ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС В ИССЛЕДОВАНИИ COMPASS

Вполне ожидаемо больные с СИБС составили абсолютное большинство участников исследования COMPASS – почти 25 тыс. человек (рис. 1). Закономерно, что это группа больных была подвергнута отдельному, заранее запланированному анализу [10]. Для представления этих больных ниже приведены их основные усредненные характеристики, отчасти позволяющие соотнести их с больными, встречающимися в обычной врачебной практике. Средний возраст рандомизированных с СИБС – 69 лет, 80% из них мужского пола, 20% – действующие курильщики (еще почти 50% – бросившие курить), средний индекс массы тела выше нормы – 28,4 кг/м², 37% больных – с сахарным диабетом, 3/4 – с артериальной гипертензией, у каждого пятого – СИБС в сочетании с периферическим атеросклерозом, почти 70% перенесли ИМ, более 60% имеют множественное поражение коронарных артерий, почти 60% – подвергнуты ЧКВ, каждый третий – АКШ. Большинство (92%) получали гиполипидемическую терапию, 3/4 – бета-блокатор и ингибитор АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину [10].

Как и предполагалось, преимущество сочетанной анти тромботической терапии перед традиционным подходом с использованием АСК у больных с СИБС совпало с таковым в исследовании COMPASS в целом. Так, ОССС случились у 347 больных из 8313 СИБС, рандомизированных в группу АСК в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день (4,13%), тогда как в группе из 8261 больного, получавшего только АСК, эти события за тот же период времени произошли у 460 больных (5,57%) – ОР составило 0,74, а 95% ДИ – 0,65–0,86 (рис. 2). Значительное преимущество сочетанной терапии на уровне главной конечной точки обеспечило почти дву-

● **Рисунок 2.** Число клинических событий у больных с СИБС, рандомизированных в исследование COMPASS

● **Figure 2.** Number of clinical events in patients with SCAD randomized to the COMPASS study



Главная конечная точка – инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть. АСК+рива – больные, получавшие АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день, АСК – больные, получавшие только АСК, Рива – больные, получавшие ривароксабан (без АСК) 5 мг 2 раза в день. ОР – отношение рисков. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал

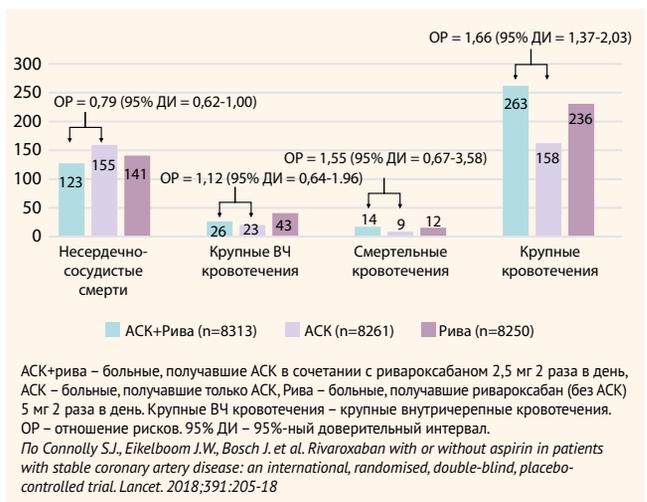
кратное снижение риска инсульта (рис. 2) и статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти (рис. 2), тогда как тенденция к меньшей частоте случившихся ИМ в этой группе оказалась статистически незначимой (рис. 2) [10].

Преимущество сочетания ривароксабана с аспирином у больных с СИБС подтвердилось и на уровне вторичных конечных точек эффективности [10].

При сравнении геморрагической безопасности сравниваемых анти тромботических стратегий обошлось без неожиданностей. Группа больных, получавших сочетание АСК и ривароксабана, имела значительно больше крупных кровотечений, чем группа больных, получавших только АСК (рис. 3) [10]. Об относительной «безобидности» этой разницы свидетельствует отсутствие различий между этими группами по частоте кровотечений со смертельным исходом, по частоте внутричерепных кровотечений и по частоте случаев смерти от несердечных причин (рис. 3) [10]. Важно отметить, что избыток кровотечений в группе с СИБС отмечен только в первый год применения комбинированной терапии, а при последующем наблюдении лечение ривароксабаном 2,5 мг дважды в день в сочетании с АСК оказалось вполне сопоставимым по геморрагической безопасности с монотерапией АСК. В то же время влияние на риск значимых ишемических событий, а также смерти сохранялось на протяжении всего исследования.

● **Рисунок 3.** Число клинических событий, характеризующих безопасность лечения, у больных с СИБС, рандомизированных в исследование COMPASS

● **Figure 3.** Number of clinical events characterizing the safety of treatment in patients with SCAD randomized to the COMPASS study



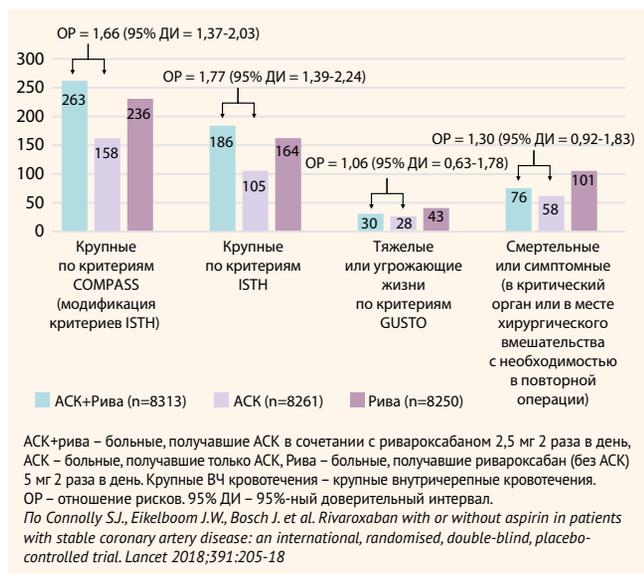
АСК+рива – больные, получавшие АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день, АСК – больные, получавшие только АСК, Рива – больные, получавшие ривароксабан (без АСК) 5 мг 2 раза в день. Крупные ВЧ кровотечения – крупные внутричерепные кровотечения. ОР – отношение рисков. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.
По Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-18

Обсуждая геморрагическую безопасность сравниваемых подходов, следует привлечь внимание к особому положению исследования COMPASS, в котором, в отличие от многих ранее реализованных исследований, определение крупного кровотечения было существенно изменено (по требованию регуляторных органов). Стандартное, пока нечасто используемое определение

ISTH было модифицировано, а по сути, расширено за счет включения в число крупных геморрагических событий, кровотечений в зоне хирургического вмешательства, потребовавших повторных операций, и кровотечений, приведших к госпитализации (включая обращения за неотложной помощью фактически без пребывания в стационаре, т. е. с выпиской в день обращения). Вполне закономерно это изменение определения крупного кровотечения привело к увеличению частоты крупных кровотечений во всех группах и привлекло внимание к соотношению геморрагической безопасности двух основных сравниваемых антитромботических стратегий (рис. 4, левая часть диаграммы – крупные кровотечения по критериям COMPASS). Использование альтернативных определений крупного (тяжелого) кровотечения позволяет более оптимистично смотреть на геморрагическую безопасность сочетанной антитромботической терапии – абсолютная разница в частоте кровотечений по исходным критериям ISTH между группами АСК и сочетанной терапии выглядит уже не столь зловеще, хотя и остается статистически значимой (рис. 4), а вот разница по смертельным и симптомным кровотечениям уже статистически незначима (рис. 4, правая часть диаграммы), тогда как при сравнении тяжелых или угрожающих жизни кровотечений по критериям GUSTO разница фактически отсутствует (рис. 4) [8].

● **Рисунок 4.** Крупные кровотечения с использованием различных критериев их диагностики у больных с СИБС, рандомизированных в исследование COMPASS

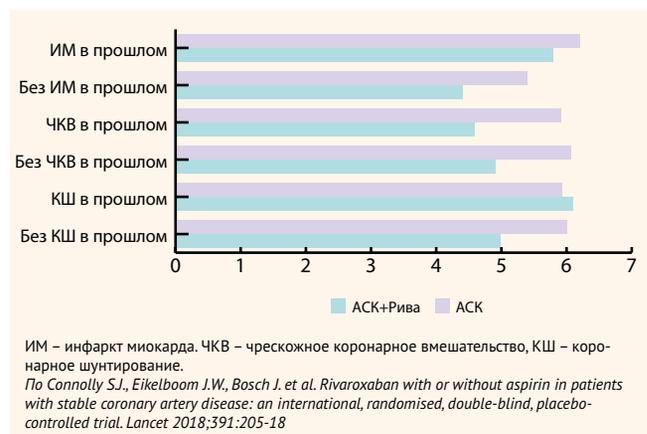
● **Figure 4.** Major bleeding using various criteria for their diagnosis in patients with SCAD randomized to the COMPASS study



Анализ сравнения эффективности в подгруппах у пациентов с СИБС показал, что применение комбинированной терапии низкой дозой ривароксабана в сочетании с АСК позволило снизить частоту событий первичной конечной точки эффективности как у пациентов,

● **Рисунок 5.** Частота событий (%) главной конечной точки эффективности (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) в подгруппах больных СИБС в исследовании COMPASS

● **Figure 5.** Frequency of events (%) of the main efficacy endpoint (MI, stroke, or cardiovascular death) in the subgroups of patients with SCAD in the COMPASS study



ранее перенесших ИМ (68% от всех больных группы СИБС), так и у больных без ИМ в прошлом (рис. 5). Преимущество комбинированной терапии перед монотерапией АСК не зависело от факта и способа реваскуляризации в прошлом (рис. 5). Более того, в подгруппе больных, фоновое ведение которых соответствовало основным современным стратегиям вторичной профилактики, фактически не оставляющим зазора для дальнейшего снижения риска с помощью лекарства (они не курят, получают β-адреноблокатор, ингибитор АПФ и гиполипидемический препарат), преимущество комбинированной терапии ривароксабаном и АСК перед лечением только АСК было сопоставимо с таковым у больных, где эти стратегии использовались неадекватно. Кроме этого, анализ в подгруппе больных, достаточно длительно пребывающих в стабильном состоянии (отсутствие ИМ или реваскуляризации миокарда в ближайшие к рандомизации два года, n = 18 207), показал, что преимущество добавления ривароксабана к АСК у этих больных было сходным с таковым у перенесших ИМ в предшествующие 2 года [8].

Таким образом, сочетание низкой дозы ривароксабана с АСК представляется одной из наиболее удачных стратегий усиленной антитромботической вторичной профилактики в достаточно широком спектре больных с СИБС. Это положение нашло отражение в свежих Европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому [11]. В тексте этого документа буквально сказано: «добавление второго антитромботического препарата к АСК для долгосрочной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений (класс IIa)». Среди возможных вариантов «второго антитромботического препарата» обозначен ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день. При этом высокий риск ишемических событий определен как наличие распространенного многососудистого пораже-

ния [коронарных артерий] в сочетании как минимум с одним из перечисленных ниже факторов: сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, неоднократный ИМ в прошлом, поражение периферических артерий, хроническая болезнь почек с расчетной СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м². К состояниям, указывающим на повышенный риск кровотечения, в данном документе отнесены: геморрагический или ишемический инсульт в прошлом, другая внутримозговая патология, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия, обусловленная возможной потерей крови на уровне желудочно-кишечного тракта, другая желудочно-кишечная патология с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, крайние старость или хрупкость больного (extreme old age and frailty), почечная недостаточность, требующая диализа, или с СКФ менее 15–59 мл/мин/1,73 м².

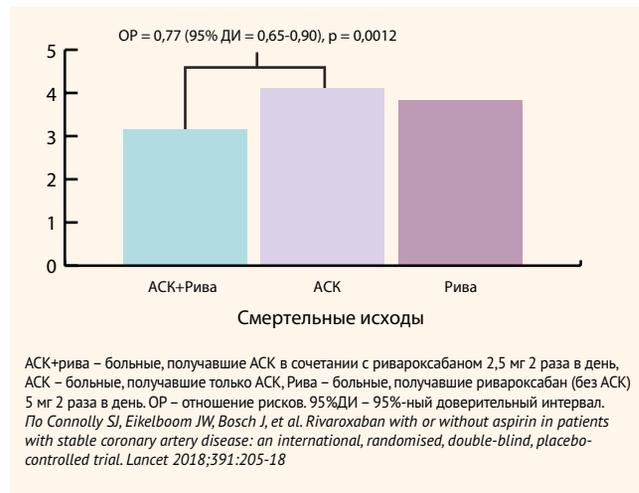
Говоря о конкурентных стратегиях, следует обсуждать отчасти успешные попытки усиливать действие АСК вторым антиагрегантом, как правило, представителем блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Здесь будет уместно указать, что в этих исследованиях дополнительное преимущество от присоединения второго антиагреганта реализовывалось в основном на уровне нефатальных событий, чаще всего на уровне снижения риска ИМ и без демонстрации заметного влияния на смертность больных [4, 5]. Кроме этого, более узкие критерии отбора больных в эти исследования привели к тому, что их результаты имеют отношение к достаточно небольшой доле больных из реальной практики. Например, к больным, перенесшим ИМ в ближайшие 2 года [5]. Критерии отбора больных СИБС в исследовании COMPASS существенно шире и позволяют переносить результаты исследования на гораздо большую часть больных СИБС из реальной клинической практики [12], где финальным аргументом в пользу предпочтительности использования сочетанного воздействия на тромбоциты и свертывание крови является достаточно убедительное снижение общей смертности (при сравнении с использованием только АСК), заметное даже на уровне подгруппы больных с СИБС (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования COMPASS обозначили новые возможности в снижении риска основных сердечно-сосудистых событий и смерти в достаточно широком спектре больных со стабильной ишемической болезнью сердца за счет длительного совместного применения низкой дозы ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты. Отбирая больных для потенциально успешной реализации такой стратегии, врачу придется руководствоваться в основном критериями отбора больных в исследование COMPASS. В качестве поводов для применения обсуждаемой выше двойной антитромботической терапии у лиц 65 лет и старше вполне

● **Рисунок 6.** Общая смертность у больных СИБС в основных группах исследования COMPASS

● **Figure 6.** Total mortality in patients with SCAD in the main groups of the COMPASS study



достаточно перенесенный инфаркт миокарда (фактически – любой давности) и реваскуляризованное/нереваскуляризованное многососудистое поражение коронарных артерий сердца, при этом наличие симптомов стенокардии или признаков ишемии миокарда не является обязательным. У лиц моложе 65 лет перенесенный ранее инфаркт миокарда и/или многососудистое поражение сосудов сердца должны сочетаться либо с атеросклерозом несердечной локализации (артерии нижних конечностей, сонные артерии), либо с несколькими (минимум двумя) усугубляющими прогноз состояниями (курение, сахарный диабет, серьезно нарушенная функция почек, умеренная сердечная недостаточность, ишемический инсульт в прошлом). Среди основных состояний, призванных воздержаться от длительного сочетанного применения низкой дозы ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты – недавний (менее 1 месяца назад) ишемический инсульт, любое внутримозговое кровотечение в прошлом, повышенный риск крупного кровотечения, необходимость применения двух антиагрегантов или антикоагулянта в лечебной дозе, тяжелое нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/ч).

Важным условием успешной реализации подобной стратегии должно быть максимально информированное конструктивное сотрудничество больного и врача, назначившего обсуждаемую терапию. При этом со стороны больного крайне важно осознание цели и длительности назначенной терапии без отмены других лекарств, предназначенных для вторичной профилактики, а со стороны врача (и отчасти со стороны больного) – понимание стабильного источника ривароксабана для длительной, фактически многолетней, терапии.



Поступила / Received 16.08.2019
Отрецензирована / Review 30.08.2019
Принята в печать / Accepted 03.09.2019

- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481–3488. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Alberts MJ, Bhatt D.L., Mas J.L., Ohman E.M., Hirsch A.T., Röther J., Salette G., Goto S., Smith Jr.S.C., Chiau-Suong Liau, Wilson P.W.F., Steg P.G. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318–2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.D., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhubl S.R., Weber M.A., Fabry-Ribaudo L., Hu T., Topol E.J., Fox K.A. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., Steg P.G., Cohen M., Kuder J., Goodrich E., Nicolau J.C., Parkhomenko A., López-Sendón J., Dellborg M., Dalby A., Špinar J., Aylward P., Corbalán R., Abola M.T.B., Jensen E.C., Held P., Braunwald E., Sabatine M.S. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719–2728. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
- Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P., Fox K.A., Lipka L.J., Liu X., Nicolau J.C., Ophuis A.J., Paolasso E., Scirica B.M., Spinar J., Theroux P., Wiviott S.D., Strony J., Murphy S.A. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
- Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bruns N.C., Lanius V., Yuan F., Misselwitz F., Chen E., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Bhatt D.L., Branch K.R.H., Probstfield J.L., Liang Y., Liu L., Zhu J., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Fox K.A.A., Kakkar A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai K., Keltai M., Ryden L., Dagenais G.R., Pogosova N., Dans A.L., Lanax F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.-H., Ha J.-W., Tonkin A.M., Varigos J.D., Lewis B.S., Felix C., Yusoff K., Steg P.G., Aboyans V., Metsarinne K.P., Anand S.S., Hart R.G., Lamy A., Moayyedi P., Leong D.P., Sharma, Yusuf S. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027–1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Anand S.S., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Bruns K.R.H., Probstfield J., Bhatt D.L., Zhu J., Liang Y., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Kakkar A.K., Fox K.A.A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai M., Ryden L., Pogosova N., Dans A.L., Lanax F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.H., Tonkin A.M., Lewis B.S., Felix C., Yusoff K., Steg P.G., Metsarinne K.P., Cook Bruns N., Misselwitz F., Chen E., Leong D., Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Diaz R., Widimsky P., Aboyans V., Alings M., Kakkar A.K., Keltai K., Maggioni A.P., Lewis B.S., Störk S., Zhu J., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Commerford P.J., Vinereanu D., Pogosova N., Ryden L., Fox K.A.A., Bhatt D.L., Misselwitz F., Varigos J.D., Vanassche T., Avezum A.A., Chen E., Branch K., Leong D.P., Bangdiwala S.I., Hart R.G., Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(219–229). doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanax F., Metsarinne K., O'Donnell M., Dans A.L., Ha J.W., Parkhomenko A.N., Avezum A.A., Lonn E., Lisheng L., Torp-Pedersen C., Widimsky P., Maggioni A.P., Felix C., Keltai K., Hori M., Yusoff K., Guzik T.J., Bhatt D.L., Branch K.R.H., Cook Bruns N., Berkowitz S.D., Anand S.S., Varigos J.D., Fox K.A.A., Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(205–218). doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Baj J., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Darmon A., Bhatt D.L., Elbez Y., Aboyans V., Anand S., Bosch J., Branch K.R., Connolly S.J., Dyal L., Eikelboom J.W., Fox K.A.A., Keltai K., Probstfield J., Yusuf S., Abtan J., Sorbets E., Eagle K.A., Ducrocq G., Steg P.G. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J*. 2018;39(9):750–757a. doi: 10.1093/eurheartj/ehx658.

Информация об авторе:

Аверков Олег Валерьевич, д.м.н., заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23; профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, 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; e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Information about the author:

Oleg V. Averkov, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Head of Regional Vascular Center, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, Department of Health of Moscow»; Veshnyakovskaya Ul., 23, Moscow, 111539, Russia; Professor, Chair for Hospital Therapy No. 1 at Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanova Ul., Moscow, 117997, Russia; e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами

С.Г. Канорский¹, ORCID: 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru

В.П. Павловец², e-mail: pavlovec@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Многопрофильная клиника «МАММЭ»; 350000, Россия, Краснодар, Карасунский проезд, д. 15/2

Резюме

Цель. Сравнение кардиопротективной эффективности валсартана/сакубитрила и кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью (СН) и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих химиотерапию рака молочной железы.

Материал и методы. В проспективное исследование включили 112 женщин в возрасте от 53 до 65 лет с систолической СН, получавших оперативное лечение по поводу рака молочной железы с последующей адъювантной полихимиотерапией по схеме FAC (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) – 6 циклов с интервалами между введениями 21 день. После рандомизации проводилась терапия СН с использованием небиволола, эплеренона, а также валсартана/сакубитрила (n = 55) или кандесартана (n = 57). Общеклиническое лабораторное исследование, электрокардиография, суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, оценка качества жизни выполнялись исходно и повторно после 1, 3 и 6 курсов химиотерапии.

Результаты. В обеих группах наблюдалась тенденция к повышению уровня тропонина I и значительное снижение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Только в группе валсартана/сакубитрила отмечались статистически значимые увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, подавление желудочковых нарушений ритма сердца, улучшение показателей систолической функции левого желудочка и качества жизни при оценке с помощью Миннесотского опросника.

Вывод. В первом рандомизированном исследовании валсартана/сакубитрила показано его превосходство в сравнении с кандесартаном при лечении СН у женщин с раком молочной железы, получавших адъювантную полихимиотерапию, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубин.

Ключевые слова: рак молочной железы, сердечная недостаточность, валсартан/сакубитрил, кандесартан, доксорубин

Для цитирования: Канорский С.Г., Павловец В.П. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами.

Медицинский совет. 2019;(16):42-48. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-42-48.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

First experience of using valsartan/sacubitril in women with heart failure and breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy

Sergey G. Kanorskiy¹, ORCID: 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru

Vadim P. Pavlovets², e-mail: pavlovec@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; Mitrofana Sedina Ul., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² MAMMAE Multidisciplinary Clinic; 15/2, Karasunsky Proezd, Krasnodar, 350000, Russia

Abstract

Objective. Comparison of the cardioprotective efficacy of valsartan/sacubitril and candesartan in women with heart failure (HF) and an initially reduced left ventricular ejection fraction receiving breast cancer chemotherapy.

Material and methods. A prospective study included 112 women aged 53 to 65 years with systolic heart failure, who received surgical treatment for breast cancer followed by adjuvant polychemotherapy according to the FAC scheme (fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide) - 6 cycles with intervals between 21 days of administration. After randomization, HF therapy with nebivolol, eplerenone, and valsartan/sacubitril (n = 55) or candesartan (n = 57) was performed. A general clinical laboratory study, electrocardiography, daily Holter monitoring of an electrocardiogram, echocardiography, a 6-minute walk test, quality of life assessment were performed initially and repeatedly after 1, 3, and 6 chemotherapy courses.

Results. Both groups showed a tendency to troponin I level increase and a significant decrease in the concentration of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide. Only the valsartan/sacubitril group showed a statistically significant increase in the

6-minute walk distance, suppression of ventricular cardiac arrhythmias, improved indicators of systolic function of the left ventricle and quality of life when the Minnesota questionnaire was used.

Conclusion. The first randomized trial of valsartan/sacubitril showed superiority compared to candesartan in the treatment of heart failure in women with breast cancer, who received adjuvant chemotherapy, which included anthracycline antibiotic, doxorubicin.

Keywords: breast cancer, heart failure, valsartan/sacubitril, candesartan, doxorubicin

For citation: Kanorskiy S.G., Pavlovets V.P. First experience of using valsartan/sacubitril in women with heart failure and breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):42-48. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-42-48.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика и прогресс методов лечения рака сопровождаются быстрым увеличением количества выживших пациентов [1, 2]. Примерно 90% женщин выживает через 5 лет после установления одного из наиболее распространенных онкологических диагнозов – рак молочной железы [3]. Однако эффективное лечение рака антрациклинами (доксорубин и др.) приводит к кардиоваскулярным нарушениям – систолической дисфункции сердца, аритмиям, поражениям сосудов и т.д., требующим своевременного выявления и коррекции [4, 5]. Бессимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и клинически выраженная сердечная недостаточность (СН) являются наиболее серьезными осложнениями лечения рака молочной железы, повышающими риск смерти и приводящими к прерыванию оптимальной программы химиотерапии [1, 3, 6].

Число пациентов с СН увеличивается по мере старения населения и улучшения выживаемости после инфаркта миокарда, при артериальной гипертензии, но также в результате эффективного лечения рака [7]. Расширяется популяция людей с ранее существовавшим сердечно-сосудистым заболеванием и систолической дисфункцией ЛЖ/СН во время диагностики рака. Эти пациенты представляют собой одну из групп с высоким риском кардиотоксичности при лечении рака, для которой требуется наиболее активная кардиопротективная тактика ведения [8], включающая применение комплекса препаратов с доказанной эффективностью в терапии систолической СН [9, 10]. В хорошо организованном рандомизированном исследовании PRADA кандесартан препятствовал снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ при химиотерапии рака молочной железы [11].

Одним из важных достижений последних лет в лечении СН является внедрение в практику валсартана/сакубитрила, превосходящего во влиянии на клинический статус и прогноз ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [12]. В доступной литературе мы не встретили проспективных исследований валсартана/сакубитрила у больных, получающих терапию по поводу рака молочной железы.

Цель настоящей работы – сравнение кардиопротективной эффективности валсартана/сакубитрила и кандесартана у женщин с СН и исходно сниженной ФВ ЛЖ, получающих химиотерапию рака молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включили 112 женщин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст $59,2 \pm 8,6$ года), получавших оперативное лечение по поводу рака молочной железы в клинике «МАММЭ» г. Краснодара в 2017–2019 годах.

Критерии включения:

1. Женщины старше 18 лет с верифицированным диагнозом рака молочной железы, не получавшие ранее полихимиотерапию по поводу данной или другой злокачественной опухоли.
2. Хроническая СН II/III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с ФВ ЛЖ менее 40%.
3. Титр N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 600 пг/мл при включении в исследование.
4. Предполагаемая полихимиотерапия, согласно рецепторному статусу опухоли, включающая антрациклиновые антибиотики.
5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов неприлизина.
2. Наличие клинически значимой артериальной гипотензии (уровень систолического артериального давления менее 100 мм рт. ст. при включении в исследование).
3. Расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м².
4. HER2-позитивный и Triple negative подтипы опухоли, требовавшие особых, более продолжительных схем химиотерапии.
5. Ожидаемая продолжительность жизни менее 12 месяцев.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации, на его проведение получено одобрение независимого комитета по этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

С учетом гормонального статуса опухоли, размеров образования и распространенности процесса пациенткам назначалась адъювантная химиотерапия, включающая антрациклины. По данным иммуногистохимического исследования тканей опухоли выявлялись следующие

типы рака: люминальный подтип А (n = 78, 69,6%), люминальный подтип В (n = 34, 30,4%). Использовалась схема химиотерапии FAC (фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид) из 6 циклов с интервалами между введениями 21 день.

После включения в исследование все пациентки методом случайных чисел распределялись в 2 группы: 1) принимавшие валсартан/сакубитрил (Юперо, «Новартис», Швейцария) с постепенным титрованием дозы до максимально переносимой или 200 мг 2 раза в сутки; 2) получавшие кандесартан (Атаканд фирмы «АстраЗенека», Великобритания) с постепенным титрованием дозы до максимально переносимой или 32 мг 1 раз в сутки. В качестве стандартной терапии хронической СН всем больным назначались небиволол (Небилет фирмы «Берлин-Хеми/А.Менарини», Италия) с постепенным увеличением дозы до максимально переносимой или 10 мг 1 раз в сутки и эплеренон (Эспиро ОАО «Акрхин», Россия) с повышением дозы до целевой – 50 мг 1 раз в сутки и возможной коррекцией дозы в случае гиперкалиемии. Препараты для лечения СН назначались с первого дня химиотерапии.

Кроме общеклинического и стандартного лабораторного исследования, в крови у пациенток определялись уровень NT-проBNP и тропонина I высокочувствительным методом (иммунохимический анализатор ABBOTT Architect i2000SR, США). Инструментальное исследование включало электрокардиографию в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы (холтеровский монитор Поли-Спектр-СМ компании «Нейрософт», Россия), трансторакальную эхокардиографию (ультразвуковые сканеры Logiq 5V фирмы «General Electric», США и Acuson SC 2000 фирмы «Siemens», Германия с датчиками 3,5 Гц). Основными задачами эхокардиографии являлись оценка систолической (определение ФВ ЛЖ биплановым методом по Симпсону, глобальной продольной деформации ЛЖ – с помощью speckle-tracking эхокардиографии) [13] и диастолической (измерение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока – E, расчет усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания ЛЖ при тканевом доплеровском исследовании – e') [14] функций ЛЖ. Проводился тест 6-минутной ходьбы, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН. Все исследования выполнялись исходно, после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака.

В статистическую обработку включали результаты обследования пациенток, приверженных к назначенной фармакотерапии СН, используя пакет прикладных программ «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc, США). Образовавшиеся группы проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова – Смирнова. Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Все данные представлены в виде средней арифметической (M), стандарт-

ного отклонения средней арифметической (SD). Статистическое сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия показателей признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по многим оценивавшимся показателям (табл. 1). Не различались и средние суммарные дозы доксорубицина: 402 ± 103 мг/м² – в группе валсартана/сакубитрила и 417 ± 111 мг/м² – в группе кандесартана ($p = 0,921$).

● **Таблица 1.** Исходные характеристики больных, рандомизированных для лечения валсартаном/сакубитрилом или кандесартаном (M \pm SD)

● **Table 1.** Baseline characteristics of patients randomized to treatment with valsartan/sacubitril or candesartan (M \pm SD)

Показатель	Валсартан/сакубитрил	Кандесартан	p
n	55	57	
Возраст, годы	58,4 \pm 8,6	59,7 \pm 10,2	0,923
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 \pm 4,7	30,4 \pm 5,3	0,855
Курение в настоящее время, n (%)	8 (11,6)	9 (12,7)	0,875
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (89,9)	66 (93,0)	0,918
Ишемическая болезнь сердца стенокардия I ФК, n (%) стенокардия II ФК, n (%)	28 (40,6) 17 (24,6)	26 (36,6) 20 (28,2)	0,741 0,739
Хроническая СН II ФК, n (%) III ФК, n (%)	53 (76,8) 16 (23,2)	51 (71,2) 20 (28,2)	0,786 0,627
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (14,5)	7 (12,7)	0,456
Систолическое АД, мм рт.ст.	145,0 \pm 15,3	148,0 \pm 16,9	0,896
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86,2 \pm 9,7	87,5 \pm 9,1	0,922
ЧСС в покое, уд/мин	77,5 \pm 8,4	75,1 \pm 7,0	0,827
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	85,1 \pm 11,6	83,9 \pm 13,5	0,946
вчТропонин I, нг/л	15,6 \pm 4,9	16,7 \pm 5,8	0,885
NT-проBNP, пг/мл	1043 \pm 241	1109 \pm 217	0,839
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	357 \pm 66	343 \pm 72	0,886
Бремя желудочковой экстрасистолии, (%)	7,4 \pm 2,0	6,5 \pm 2,6	0,784
Неустойчивая ЖТ, n (%)	9 (13,0)	11 (15,5)	0,735
ФВ ЛЖ, %	38,1 \pm 4,3	37,6 \pm 4,8	0,938
E/e'	15,2 \pm 3,0	15,9 \pm 3,6	0,881
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,5 \pm 2,7	-16,0 \pm 3,3	0,907
Качество жизни по MHFLO, баллы	53,8 \pm 6,9	54,7 \pm 6,4	0,924
Лучевая терапия левой молочной железы, n (%)	18 (32,7)	16 (28,1)	0,696

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3: АД – артериальное давление; вч – высокочувствительный метод определения; ЖТ – желудочковая тахикардия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений; MHFLO – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН.

Средние, достигнутые после периода титрации дозы препаратов, применявшихся для лечения СН, составляли: валсартан/сакубитрил – 178 ± 43 мг/сут; кандесартан – $14,5 \pm 6,9$ мг/сут; небиволол – $7,2 \pm 3,3$ мг/сут в группе валсартана/сакубитрила и $8,0 \pm 3,5$ мг/сут ($p = 0,868$) в группе кандесартана; эплеренон – $46,8 \pm 6,7$ мг/сут и $43,1 \pm 9,2$ мг/сут ($p = 0,746$) соответственно.

Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в ходе контролируемого лечения представлены в *таблицах 2 и 3*. В обеих группах наблюдалась закономерная тенденция к повышению уровня тропонина I по мере увеличения продолжительности химиотерапии (на 9,6% и 10,2%) с одновременным существенным снижением концентрации NT-proBNP на 28,9% ($p = 0,007$) и 16,8% ($p = 0,035$) в группах валсартана/сакубитрила и кандесартана соответственно. К концу химиотерапии дистанция 6-минутной ходьбы увеличивалась на 15,4% ($p = 0,039$) при лечении валсартаном/сакубитрилом и на 9,0% ($p = 0,258$) – кандесартаном.

По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы частота желудочковой экстрасистолии существенно уменьшалась в группе валсартана/сакубитрила ($p = 0,013$), но не кандесартана ($p = 0,245$), доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии имела тенденцию к уменьшению в первой, но практически не изменялась во второй группе. Валсартан/сакубитрил увеличивал ФВ ЛЖ (на 12,3%; $p = 0,017$) и глобальную продольную деформацию ЛЖ (на 14,5%; $p = 0,022$), тогда как кандесартан только предупреждал их снижение. При этом оба способа лечения не оказывали значительного влияния на показатель диастолической функции ЛЖ.

Показатель качества жизни достоверно улучшался в группе валсартана/сакубитрила (-16,0%; $p = 0,022$), но не кандесартана (-1,5%; $p = 0,817$).

Не отмечалось клинически значимых побочных эффектов терапии (артериальная гипотензия, гиперкалиемия), требовавших отмены проводимой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая токсичность химиотерапии является основной причиной заболеваемости и смертности выживших после эффективного лечения рака молочной железы. Антрациклины, в частности доксорубин, успешно используются для лечения различных новообразований, таких как рак молочной железы, но их применение может привести к значительной необратимой дисфункции ЛЖ. Антрациклины нарушают репликацию ДНК, активируют генерацию свободных радикалов кислорода, повреждающих ДНК, и перекисное окисление липидной мембраны, ингибируют тополимеразу 2β , которая активна в покоящихся непролиферирующих клетках, включая кардиомиоциты, что приводит к ингибированию биогенеза митохондрий и активации путей клеточной гибели [15, 16].

К факторам риска кардиотоксичности антрациклинов относятся значительная суммарная их доза, женский пол,

артериальная гипертензия, исходная дисфункция ЛЖ [17], имевшиеся у участниц нашего исследования. Также известно, что прогноз СН, индуцированной химиотерапией рака, хуже прогноза СН иного генеза [18]. Поэтому максимальная кардиопротективная терапия начиналась одновременно с химиотерапией рака. Адьювантное лече-

● **Таблица 2.** Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе валсартана/сакубитрила на фоне химиотерапии ($M \pm SD$)

● **Table 2.** Dynamics of the main clinical, biochemical and echocardiographic parameters in the group of valsartan/sacubitril during chemotherapy ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	1 курс	3 курса	Последний курс
n	55	55	55	55
вчТропонин I, нг/л	$15,6 \pm 4,9$	$15,8 \pm 4,7$	$17,4 \pm 5,5$	$17,1 \pm 4,6$
NT-proBNP, пг/мл	1043 ± 241	996 ± 268	820 ± 237	$742 \pm 188^*$
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	357 ± 66	369 ± 72	381 ± 82	$412 \pm 79^*$
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	$7,4 \pm 2,0$	$7,6 \pm 2,2$	$4,3 \pm 1,5$	$2,1 \pm 1,7^*$
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	9 (13,0)	7 (10,1)	6 (8,7)	4 (5,8)
ФВ ЛЖ, %	$38,1 \pm 4,8$	$37,4 \pm 5,0$	$40,6 \pm 4,1$	$42,8 \pm 3,7^*$
E/e'	$15,2 \pm 3,0$	$15,4 \pm 3,3$	$14,7 \pm 3,6$	$14,0 \pm 2,8$
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	$-16,5 \pm 2,7$	$-16,1 \pm 2,5$	$-17,8 \pm 3,4$	$-18,9 \pm 3,1^*$
Качество жизни по MHFLQ, баллы	$53,8 \pm 6,9$	$51,2 \pm 5,6$	$47,5 \pm 5,9$	$45,2 \pm 5,3^*$

Примечание. Здесь и в таблице 3: * - $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

● **Таблица 3.** Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана на фоне химиотерапии ($M \pm SD$)

● **Table 3.** Dynamics of the main clinical, biochemical and echocardiographic parameters in the candesartan group during chemotherapy ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	1 курс	3 курса	Последний курс
n	57	57	57	57
вчТропонин I, нг/л	$16,7 \pm 5,8$	$16,9 \pm 6,2$	$17,8 \pm 6,5$	$18,4 \pm 6,6$
NT-proBNP, пг/мл	1109 ± 217	1073 ± 244	1056 ± 203	$923 \pm 187^*$
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	343 ± 72	351 ± 67	363 ± 77	374 ± 85
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	$6,5 \pm 2,6$	$6,3 \pm 2,4$	$4,7 \pm 1,9$	$4,3 \pm 1,7$
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	11 (15,5)	11 (15,5)	9 (12,7)	10 (14,1)
ФВ ЛЖ, %	$37,6 \pm 4,8$	$37,0 \pm 4,6$	$38,2 \pm 4,3$	$38,7 \pm 4,9$
E/e'	$15,9 \pm 3,6$	$16,2 \pm 3,8$	$15,1 \pm 3,3$	$15,8 \pm 4,1$
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	$-16,0 \pm 3,3$	$-15,7 \pm 2,9$	$-16,4 \pm 3,5$	$-16,7 \pm 3,3$
Качество жизни по MHFLQ, баллы	$54,7 \pm 6,4$	$55,6 \pm 6,1$	$57,0 \pm 5,3$	$53,9 \pm 6,7$

ние кандесартаном, ранее оказавшееся эффективным у женщин с раком молочной железы и исходно нормальной ФВ ЛЖ [11], было достаточно успешным и в нашей работе. Однако только в группе валсартана/сакубитрила наблюдалось достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и повышение качества жизни пациенток, по-видимому, обусловленное улучшением клинического статуса [19].

Кандесартан признается равноценной альтернативой ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента во влиянии на исходы у больных с СН [20]. При этом в рандомизированном исследовании PARADIGM-HF у 8 399 пациентов с хронической СН II–IV функциональных классов и ФВ ЛЖ менее 40% валсартан/сакубитрил, по сравнению с эналаприлом, снижал смертность от сердечно-сосудистых причин и частоту госпитализации по поводу СН на 20% ($p < 0,001$), общую смертность – на 16% ($p < 0,001$) [12]. Это позволило рекомендовать замену ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на валсартан/сакубитрил при лечении СН у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [21]. Между тем из проекта PARADIGM-HF исключались больные с кардиомиопатией, вызванной химиотерапией, а также наличием рака с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет. До настоящего времени опубликованы лишь единичные клинические наблюдения успешного применения валсартана/сакубитрила при кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами [22].

В нашем исследовании отмечалась тенденция к повышению уровня тропонина I на фоне химиотерапии в обеих группах, указывая на проявление кардиотоксического действия химиотерапии, которое предполагало снижение ФВ ЛЖ в ходе наблюдения [23]. Однако ФВ ЛЖ оставалась стабильной в группе кандесартана, что согласуется с результатами исследования PRADA [11], и увеличивалась при применении валсартана/сакубитрила. Достоверные позитивные изменения глобальной продольной деформации ЛЖ также отмечались только в группе валсартана/сакубитрила, вероятно, указывая на различие кардиопротективной эффективности сопоставлявшихся препаратов. Несмотря на отсутствие улучшения показателя диастолической функции ЛЖ в обеих группах, что характерно для пациентов онкологического профиля, получающих химиотерапию [24], валсартан/сакубитрил обеспечивал увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, улучшая качество жизни больных. Лечение СН с использованием валсартана/сакубитрила представляется наиболее перспективным в настоящее время [25].

Результаты исследований роли NT-proBNP в диагностике кардиотоксичности химиотерапии и прогнозирования исходов при раке молочной железы противоречивы [26–28]. В то же время показано, что контроль уровня NT-proBNP полезнее определения концентрации сердечных тропонинов для выявления субклинической дисфункции ЛЖ [29] и способен предсказывать смертность при однолетнем

наблюдении [30]. В нашей работе лечение систолической СН сопровождалось быстрым и выраженным снижением уровня NT-proBNP в группе валсартана/сакубитрила, что согласуется с сообщениями других авторов [31], и давало возможность надеяться на улучшение прогноза пациенток.

Отсутствие консенсуса экспертов в отношении значения биомаркеров миокарда в определении кардиотоксичности химиотерапии рака [3] позволяет рассматривать их в качестве дополнения к эхокардиографии [32] и оценке функционального статуса больных.

Характерная для пациентов с систолической СН электрическая нестабильность миокарда может усугубляться при лечении антрациклинами с развитием неустойчивой/устойчивой желудочковой тахикардии и даже фибрилляции желудочков [33]. Наблюдавшееся нами значительное подавление желудочковой эктопической активности в группе валсартана/сакубитрила, вероятно, связано с преимуществом одновременного ингибирования действия ангиотензина II и неприлизина по сравнению с ингибированием влияния только ангиотензина II [34].

Полученные данные указывают на важность и обоснованность раннего интенсивного лечения СН в дополнение к специальной терапии рака, особенно у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Выбирая определенные лекарственные средства в такой ситуации, необходимо учитывать накопленные доказательства их эффективности и безопасности. Эналаприл имеет обширную доказательную базу пользы при лечении кардиомиопатии, обусловленной кардиотоксическим действием химиотерапии рака [35], но значительно уступает во влиянии на прогноз СН валсартану/сакубитрилу [12]. Среди бета-адреноблокаторов сведения о кардиопротективном действии небиволола убедительны [36], но противоречивы в отношении карведилола [37–39] и нейтральны по данным исследований метопролола [11]. Спиринолактон способен противодействовать кардиотоксическому влиянию антрациклинов [40], но повышает уровни прогестерона и, возможно, эстрогенов, поэтому при раке молочной железы предпочтительнее использовать эплеренон.

В процессе нашего исследования не наблюдалось характерных для применявшейся терапии СН побочных эффектов (клинически значимая артериальная гипотензия [41], тяжелая гиперкалиемия [42]), значительная выраженность которых могла потребовать отмены препаратов. Это можно объяснить медленным увеличением [43] и ограничением, включая снижение доз препаратов с учетом переносимости, исходно повышенным уровнем артериального давления и относительно молодым возрастом пациенток.

Несмотря на отсутствие данных крупных рандомизированных контролируемых исследований применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов неприлизина, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов при раке молочной железы, представляется целесообразным активное лечение СН при химиотерапии антрациклинами в соответствии с действующими рекомендациями [9, 10, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В первом рандомизированном исследовании валсартана/сакубитрила отмечалось его превосходство в сравнении с кандесартаном при лечении СН у женщин с раком молочной железы, получавших стандартную адьювантную химиотерапию, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубин. Валсартан/сакубитрил, но не кандесартан, значительно улучшал систолическую

функцию ЛЖ, клинический статус и качество жизни больных с высоким риском прогрессирования СН на фоне применения терапии с известным кардиотоксическим эффектом. Полученные данные требуют проверки в крупном рандомизированном клиническом исследовании.



Поступила / Received: 13.08.2019
Дата рецензирования: 29.08.2019
Принято в печать: 03.09.2019

Список литературы / References

- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., Zamorano J.L., Aboyans V., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Carerj S., Dean V., Erol C., Fitzsimons D., Gaemperli O., Kirchhof P., Kolh P., Lancellotti P., Lip G.Y., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Rossi P., Torbicki A., Vaz Carneiro A., Windecker S.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(1):9-42. doi: 10.1002/ejhf.654.
- Moslehi J., Fujiwara K., Guzik T. Cardio-oncology: a novel platform for basic and translational cardiovascular investigation driven by clinical need. *Cardiovascular Research*. 2019;115(5):819-823. doi: 10.1093/cvr/cvz048.
- Mehta L.S., Watson K.E., Barac A., Beckie T.M., Bittner V., Cruz-Flores S., Dent S., Kondapalli L., Ky B., Okwuosa T., Piña I.L., Volgman A.S. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556.
- Cappetta D., Rossi F., Piegari E., Quaini F., Berrino L., Urbank K., De Angelis A. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem. *Pharmacological Research*. 2018;127:4-14. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.016.
- Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitello C., Aseyev O., Lenihan D., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):309-325. doi: 10.3322/caac.21341.
- Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(12):971-977. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
- Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2017;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016.25:2.
- Ameri P., Canepa M., Anker M.S., Belenkov Y., Bergler-Klein J., Cohen-Solal A., Farmakis D., López-Fernández T., Lainscak M., Pudil R., Ruschitzka F., Seferovic P., Filippatos G., Coats A., Suter T., Von Haehling S., Ciardiello F., de Boer R.A., Lyon A.R., Tocchetti C.G. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):879-887. doi: 10.1002/ejhf.1165.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruitlope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W., Gravdehaug B., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bratland Å., Storaas T.H., Hagve T.A., Røsjø H., Steine K., Geister J., Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *European heart journal*. 2016;37(21):1671-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein SA, Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsson T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.K., Lancellotti P., Marino P., K. Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jev082.
- Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(12):971-977. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
- Stack J.P., Moslehi J., Sayed N., Wu J.C. Cancer therapy-induced cardiomyopathy: can human induced pluripotent stem cell modelling help prevent it? *European heart journal*. 2019;40(22):1764-1770. doi: 10.1093/eurheartj/ehx811.
- Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., Carver J., Constine L.S., Denduluri N., Dent S., Douglas P.S., Durand J.B., Ewer M., Fabian C., Hudson M., Jessup M., Jones L.W., Ky B., Mayer E.L., Moslehi J., Oeffinger K., Ray K., Ruddy K., Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
- Nadruz W.Jr., West E., Sengelov M., Grove G.L., Santos M., Groarke J.D., Forman D.E., Claggett B., Skali H., Nohria A., Shah A.M. Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(1):34-41. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313234.
- Chandra A., Lewis E.F., Claggett B.L., Desai A.S., Packer M., Zile M.R., Swedberg K., Rouleau J.L., Shi V.C., Lefkowitz M.P., Katova T., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *Journal of the American Medical Association cardiology*. 2018;3(6):498-505. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0398.
- Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., Held P., Michelson E.L., Olofsson B., Östergren J., Pfeffer M.A., Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Ареев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Г. Е. Гендлин, М. Г. Глезер, С. В. Готье, Т. В. Довженко, Ж. Д. Кобалава, Н. А. Козиолова, А. В. Коротеев, Ю. В. Мареев, А. Г. Овчинников, Н. Б. Перепеч, Е. И. Тарловская, А. И. Чесникова, А. О. Шевченко, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков, А. С. Галаявич, С. Р. Гиляревский, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, Ю. М. Лопатин, М. Ю. Ситникова, В. В. Скибицкий, Е. В. Шлякто. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(56):8-158. doi: 10.18087/cardio.2475. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziołova N.A., Koroteev A.V., Mareev Y.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Y.M., Sitnikova M.Y., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology.

- Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(5):8-158. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2475.
22. Sheppard C.E., Anwar M. The use of sacubitril/valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: A mini case series. *Journal of oncology pharmacy practice*. 2019;25(5):1231-1234. doi: 10.1177/1078155218783238.
 23. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., Tricca A., Civelli M., Lamantia G., Cinieri S., Martinelli G., Cipolla C.M., Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(2):517-522. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8.
 24. Nikitovic D., Juranek I., Wilks M.F., Tzardi M., Tsatsakis A., Tzanakakis G.N. Anthracycline-dependent cardiotoxicity and extracellular matrix remodeling. *Chest*. 2014;146(4):1123-1130. doi: 10.1378/chest.14-0460.
 25. Docherty K.F., McMurray J.J.V. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: A new paradigm in heart failure with reduced ejection fraction. *International journal of cardiology*. 2019;281:179-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.124.
 26. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Cohen V., Gosavi S., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American journal of cardiology*. 2011;107(9):1375-1380. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
 27. Feola M., Garrone O., Occeci M., Francini A., Biggi A., Visconti G., Albrile F., Bobbio M., Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *International journal of cardiology*. 2011;148(2):194-198. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.564.
 28. van Boxtel W., Bulten B.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Mandigers C.M., Joosten L.A., Kapusta L., de Geus-Oei L.F., van Laarhoven H.W. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Biomarkers*. 2015;20(2):143-148. doi: 10.3109/1354750X.2015.1040839.
 29. Caram M.E.V., Guo C., Leja M., Smerage J., Henry N.L., Giacherio D., Rubenfire M., Schott A., Davis M., Hayes D.F., Van Poznak C., Cooney K.A., Hertz D.L., Banerjee M., Griggs J.J. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2015;152(1):163-172. doi: 10.1007/s10549-015-3454-8.
 30. De Iulius F., Salerno G., Taglieri L., De Biase L., Lanza R., Cardelli P., Scarpa S. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumour biology*. 2016;37(3):3379-3387. doi: 10.1007/s13277-015-4183-7.
 31. Wang Y., Zhou R., Lu C., Chen Q., Xu T., Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(13):e012272. doi: 10.1161/JAHA.119.012272.
 32. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
 33. Mazur M., Wang F., Hodge D.O., Siontis B.L., Beinborn D.S., Villarraga H.R., Lerman A., Friedman P.A., Herrmann J. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2017;3(2):139-150. doi: 10.1016/j.jacep.2016.08.009.
 34. de Diego C., González-Torres L., Núñez J.M., Centurión Inda R., Martín-Langerwerf D.A., Sangio A.D., Chochowski P., Casanovas P., Blazquez J.C., Almendral J. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart rhythm*. 2018;15(3):395-402. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
 35. Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Franzosi M.G., Sandri M.T., Civelli M., Cucchi G., Menatti E., Mangiavacchi M., Cavina R., Barbieri E., Gori S., Colombo A., Curigliano G., Salvatici M., Rizzo A., Ghisoni F., Bianchi A., Falci C., Aquilina M., Rocca A., Monopoli A., Milandri C., Rossetti G., Bregni M., Sicuro M., Malossi A., Nassiaco D., Verusio C., Giordano M., Staszewsky L., Barlera S., Nicolis E.B., Magnoli M., Masson S., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *European journal of cancer*. 2018;94:126-137. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.
 36. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O., Akkaya H., Kaya E.G., Akpek M., Kalay N., Dikilitas M., Yarlioglu M., Karaca H., Berk V., Ardıc I., Ergin A., Lam Y.Y. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2306-2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
 37. El-Shitany N.A., Tolba O.A., El-Shanshory M.R., El-Hawary E.E. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(8):607-613. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.416.
 38. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Doménech A., Ortiz-Pérez J.T., de Caralt T.M., Morales-Ruiz M., Perea R.J., Monzó M., Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2355-2362. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
 39. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F., Gonçalves Brandão S.M., Rigaud V.O.C., Higuchi-Dos-Santos M.H., Hajjar L.A., Kail Filho R., Hoff P.M., Sahade M., Ferrar M.S.M., de Paula Costa R.L., Mano M.S., Bittencourt Viana Cruz C.B., Abduch M.C., Lofrano Alves M.S., Guimaraes G.V., Issa V.S., Bittencourt M.S., Bocchi E.A. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECY Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
 40. Akpek M., Ozdogru I., Sahin O., Inanc M., Dogan A., Yazici C., Berk V., Karaca H., Kalay N., Oguzhan A., Ergin A. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2015;17(1):81-89. doi: 10.1002/ehf.196.
 41. Vardeny O., Claggett B., Kachadourian J., Pearson S.M., Desai A.S., Packer M., Rouleau J., Zile M.R., Swedberg K., Lefkowitz M., Shi V., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circulation. Heart failure*. 2018;11(4):e004745. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004745.
 42. Vijayakumar S., Butler J., Bakris G.L. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. *European heart journal supplements*. 2019;21(Suppl A):A20-A27. doi: 10.1093/eurheartj/suy030.
 43. Senni M., McMurray J.J.V., Wachter R., McIntyre H.F., Anand I.S., Duino V., Sarkar A., Shi V., Charney A. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *European journal of heart failure*. 2018;20(5):491-500. doi: 10.1002/ehf.1054.

Информация об авторах:

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: kanorskysg@mail.ru

Павловец Вадим Петрович, врач-кардиолог, Многопрофильная клиника «МАММЭ»; 350000, Россия, Краснодар, Карасунский проезд, д. 15/2; аспирант кафедры терапии №2 ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: v-pavlovec@mail.ru

Information about the authors:

Sergey G. Kanorskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Therapy No. 2 Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofana Sedina UL, Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: kanorskysg@mail.ru

Vadim P. Pavlovets, Cardiologist, MAMMAE Multidisciplinary Clinic; 15/2, Karasunsky Proezd, Krasnodar, 350000, Russia; a postgraduate student of Chair for Therapy No. 2 Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofana Sedina UL, Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: v-pavlovec@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность: актуальные аспекты лечения в реальной клинической практике

Д.И. Трухан^{✉1}, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Е.Л. Давыдов², ORCID: 0000-0001-7765-2726, e-mail: devgenii@bk.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Большое число работ, посвященных вопросам лечения ХСН, формирует точку зрения, что про лечение ХСН «все давно и хорошо известно». Однако в реальной клинической практике, особенно на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может создать определенные сложности и быть причиной неэффективности лечения пациентов с ХСН.

В обзорной статье рассмотрен ряд важных аспектов лечения ХСН, которые в силу разных причин недооцениваются при курации пациентов. В первую очередь это относится к антагонистам минералокортикоидных рецепторов, в частности к спиронолактону, и ингибитору If-каналов синусового узла ивабрадину.

Результаты зарубежных и российских исследований, современные рекомендации по курации пациентов с ХСН свидетельствуют, что наличие в арсенале практикующего врача препаратов спиронолактон и ивабрадин позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с ХСН и повысить ее эффективность.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, лечение, лекарственная терапия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, спиронолактон, ингибитор If-каналов синусового узла, ивабрадин

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Хроническая сердечная недостаточность: актуальные аспекты лечения в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2019;(16):50-58. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-50-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic heart failure: actual aspects of treatment in real clinical practice

D.I. Trukhan^{✉1}, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

E.L. Davydov², ORCID: 0000-0001-7765-2726, e-mail: devgenii@bk.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

An urgent public health problem is the optimization of drug therapy in patients with chronic heart failure.

A large number of works devoted to the treatment of chronic heart failure form the point of view that about the treatment of chronic heart failure «all is well known for a long time.» However, in real clinical practice, especially at the stage of primary health care, for various reasons, possible pitfalls, reefs and shallows are not taken into account, the underestimation of which can introduce certain difficulties and cause the treatment of patients with chronic heart failure to be ineffective.

The review article examined a number of important aspects of the treatment of chronic heart failure, which, for various reasons, are underestimated in the supervision of patients. First of all, this refers to antagonists of mineralocorticoid receptors, in particular to spironolactone, and an inhibitor of If - channels of the sinus node ivabradine.

The results of foreign and Russian studies, modern recommendations for the supervision of patients with chronic heart failure, indicate that the presence of spironolactone and ivabradine in the arsenal of a practical doctor allows optimizing drug therapy in patients with chronic heart failure and increasing its effectiveness.

Keywords: chronic heart failure, treatment, drug therapy, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, If - channel inhibitor of the sinus node, ivabradine

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L. Chronic heart failure: actual aspects of treatment in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):50-58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-50-58.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

К сожалению, сегодня не вызывает возражений фраза, что «россияне боятся умереть от рака, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, а умирают от ССЗ». В Российской Федерации (РФ), по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). Лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [1–3].

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в различных регионах РФ в пределах 7–10%. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (1998 г.) до 8,8% (2014 г.) в репрезентативной выборке европейской части РФ. Более значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2% до 4,1% [4, 5].

Основными причинами ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 69,7% [4], их комбинация встречается у большинства больных с ХСН [5, 6].

Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [6].

В этой связи актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с ХСН [7, 8].

Большое число работ, посвященных вопросам лечения ХСН, формирует точку зрения, что про лечение ХСН «все давно и хорошо известно». Однако в реальной клинической практике, особенно на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может создать определенные сложности и быть причиной неэффективности лечения пациентов с ХСН.

Ниже рассмотрим ряд важных аспектов лечения ХСН, которые в силу разных причин недооцениваются при курации пациентов с ХСН.

Общие принципы медикаментозной терапии любого заболевания и ХСН в частности в первой декаде XXI в. строятся на основе «медицины доказательств» [9]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) является одним из ключевых показателей гемодинамики при сердечной недостаточности (СН) и имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ, тем хуже прогноз. Традиционно в исследованиях с СН принимали участие пациенты исключительно с низкой ФВ (обычно определя-

емой как <35%), т. е. имевшие систолическую СН; и для этих больных разработаны виды лечения, способные улучшать прогноз.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХСН АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АМКР)

В современных рекомендациях по ХСН [4–6, 10–15] отмечено, что к основным препаратам, влияющим на прогноз, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) при непереносимости иАПФ, бета-адреноблокаторы (БАБ) и АМКР.

Именно тройная нейрогормональная блокада РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) является в настоящее время основой лечения пациентов с СН с низкой ФВ и суммарно на 45% снижает смертность пациентов с ХСН I–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) [4, 9, 14, 16].

Одним из ключевых моментов патогенеза ХСН, вне зависимости от причины ее возникновения, является гиперальдостеронизм [17, 18]. Повышение концентрации альдостерона при ХСН обусловлено, с одной стороны, гиперпродукцией этого гормона надпочечниками в результате избыточной активации ренин-ангиотензинового звена РААС, с другой – нарушением инактивации в печени альдостерона. Задержка жидкости и натрия под влиянием альдостерона приводит к объемной перегрузке сердца, а фиброз миокарда, инициируемый альдостероном, существенно снижает компенсаторные возможности сердца (одновременно повышая риск развития угрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти) [18–21]. В исходе этих патологических процессов – постепенное прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, блокада альдостерона является одним из ключевых моментов патогенетической терапии ХСН. Однако известно, что ни БАБ, ни иАПФ и АРА не влияют на альдостероновый обмен [22]. Непосредственно с этой целью используются АМКР (спиронолактон и эплеренон), блокирующие рецепторы, которые связывают альдостерон и другие стероидные гормоны (например, кортикостероиды, андрогены) [23, 24].

Спиронолактон – давно известный препарат, калийсберегающий диуретик, конкурентный антагонист рецепторов альдостерона, фармакодинамический эффект которого обеспечивается его метаболитом – канреноном. Однако именно эта известность спиронолактона в качестве диуретика и может быть определенным сдерживающим фактором, ограничивающим его применение в качестве антагониста альдостерона при ХСН.

Согласно современным рекомендациям по ведению больных с СН [4, 10–15], АМКР спиронолактон относится к тем лекарственным средствам, которые доказали свою способность снижать риск смерти и госпитализаций у больных со сниженной ФВЛЖ.

Первые данные о положительном влиянии антагониста АМКР спиронолактона на течение тяжелой СН были опу-

бликованы в 1999 г. после завершения многоцентрового плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [19, 20]. Применение спиронолактона (в дозе 25–50 мг/сут) в дополнение к стандартной терапии ХСН (иАПФ + диуретик ± БАБ ± дигоксин) у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA) ишемической и неишемической этиологии (ФВЛЖ \leq 35%) приводит к значительному снижению риска смерти по всем причинам, риска смерти по поводу прогрессирования СН, а также к снижению риска госпитализаций [19].

Согласно результатам данного исследования, несмотря на менее благоприятный прогноз заболевания у пациентов с СН и сниженной рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), положительные эффекты спиронолактона у таких больных были наиболее выражены [19].

Исследование было прекращено досрочно из-за очевидного преимущества спиронолактона перед плацебо: менее чем через 3 года в группе активного лечения общая смертность снизилась на 30%, потребность в стационарном лечении – на 35% [19].

По результатам этого исследования спиронолактон был добавлен в российские, американские и европейские кардиологические рекомендации по лечению СН в качестве обязательного компонента лекарственной терапии [6, 10, 16].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по курации пациентов с ХСН [4, 10–15, 25] АМКР в дозах 25–50 мг/сут применяются у всех больных с ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ $<$ 40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (АРА) и БАБ (класс рекомендаций I, уровень доказанности А).

Такая рациональная схема ведения пациентов с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет не только существенно улучшить качество жизни тяжелых больных ХСН, но и реально продлить ее.

Также АМКР могут быть назначены пациентам с СН с сохраненной ФВЛЖ и с СН с промежуточной ФВЛЖ для снижения числа госпитализаций по поводу ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

Спиронолактон хорошо известен российским врачам, многие из них имеют большой практический опыт применения этого препарата, причем не только при ХСН, но и при рефрактерной артериальной гипертензии, гиперальдостеронизме, в т. ч. при циррозе печени, сопровождающемся асцитом и/или отеками, нефротическом синдроме, а также других состояниях, сопровождающихся отечным синдромом [23, 26–30].

Прямых сравнений эффективности и безопасности побочных эффектов 2-х АМКР – спиронолактона и эплеренона в лечении ХСН не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при использовании АМКР у пациентов с нарушением функции почек и с уровнем калия в сыворотке крови $>$ 5 ммоль/л, для чего должен проводиться регулярный контроль в зависимости от клинического статуса пациента [31, 32]. Современные клинические рекомендации по ХСН не отдают предпочтения по данным критериям

ни одному из этих препаратов [18, 22, 23, 33–35]. Многие врачи предпочитают назначать спиронолактон, поскольку он давно применяется в медицине и доступен для пациентов, чем препараты эплеренона [31, 32, 36].

ПРИМЕНЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХСН ИНГИБИТОРА If-КАНАЛОВ СИНУСОВОГО УЗЛА ИВАБРАДИНА

Открытие в 1980-х гг. одной из ключевых детерминант частоты сердечных сокращений (ЧСС) – ионных f-каналов – проложило путь к разработке препарата, позволяющего достичь изолированного уменьшения ЧСС. Ивабрадин – первый ингибитор If-каналов селективного и специфического действия. Препарат замедляет ритм сердца в результате ингибирования If-каналов синусового узла, которые контролируют спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулируют ЧСС.

Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков. В отличие от других средств, которые уменьшают ЧСС, ивабрадин сохраняет сократимость миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и диастолическую функцию и при этом не оказывает никакого влияния на электрофизиологические параметры и метаболизм липидов и углеводов. Важно, что ивабрадин не снижает артериальное давление (АД) и не изменяет периферическое сосудистое сопротивление [37–39].

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 р/сут и выявил тенденцию к достижению эффекта плато (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин). При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд./мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Первые исследования ивабрадина: INITIATIVE [40] и ASSOCIATE [41] были направлены на изучение его возможности снижать количество приступов стенокардии у пациентов с ИБС. В исследовании SIGNIFY [42] в качестве первичной конечной точки были выбраны сердечно-сосудистая смерть или развитие нефатального инфаркта миокарда (ИМ). В исследование были включены более 19 тыс. пациентов с ИБС – в группе ивабрадина отмечалось большее число пациентов, у которых уменьшился ФК стенокардии на фоне лечения – 24 и 18,8% соответственно ($p = 0,01$).

В рандомизированном контролируемом исследовании BEAUTIFUL участвовали почти 11 тыс. пациентов с

систолической дисфункцией сердца (ФВЛЖ < 40%) и ИБС [43, 44]. У пациентов с ЧСС > 70 уд./мин в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо был ниже риск наступления ИМ (относительный риск (ОР) 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,84; $p = 0,001$) и ниже потребность в проведении реваскуляризации миокарда (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,93; $p = 0,016$).

Результаты исследования SHIFT [45] наглядно продемонстрировали, что при истинной непереносимости БАБ (10% пациентов, включенных в исследование) именно ивабрадин является средством положительного влияния на заболеваемость и смертность у больных ХСН II–IV с ФВЛЖ < 40% и ЧСС > 70 уд./мин. В это рандомизированное контролируемое исследование [46] были включены 6558 пациентов с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA и ФВЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС покоя 70 уд./мин и более. Первичной конечной точкой исследования была госпитализация из-за ХСН или смерть пациента. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов с ЧСС > 75 уд./мин, получавших ивабрадин, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, было отмечено достоверное снижение риска первичной конечной точки (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68–0,85; $p < 0,0001$), а также смерти от всех причин (ОР 0,83; 95% ДИ, 0,72–0,96; $p = 0,0109$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p = 0,0166$) [46].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CONSTATNE-DHF у пациентов с декомпенсированной СН ивабрадин снижал ЧСС и улучшал ФВЛЖ, диастолическую функцию ЛЖ и функцию правого желудочка при острой декомпенсированной СН [47, 48].

В ряде других исследований отмечены и другие преимущества ивабрадина: 1) не изменяет интервалы Q–T, P–R и длительность комплекса QRS; 2) не обладает проаритмогенным действием; 3) препарат хорошо переносится пациентами: при его приеме не отмечено нарушений сексуальной функции и периферического кровотока, отсутствуют эпизоды бронхоспазма; 4) не развивается толерантность к препарату и синдром отмены при прекращении его приема [49–52]. Эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ХСН и ИБС продемонстрированы в крупных метаанализах [53, 54].

Эффективность и безопасность ивабрадина отмечены в отечественных исследованиях и обзорах у больных ХСН [38, 55–57] и ИБС [51, 58–63].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по курации пациентов с ХСН [4, 10–15, 25, 64, 65] ивабрадин применяется у больных ХСН II–IV ФК классификации NYHA и ФВЛЖ < 40% с синусовым ритмом и ЧСС > 70 уд./мин при непереносимости БАБ для снижения риска смерти и госпитализаций (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). При недостижении ЧСС 70 уд./мин ивабрадин добавляется к основной терапии (в т. ч. к БАБ) для снижения риска смерти и повторных госпитализаций (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

На российском фармацевтическом рынке [66] ивабрадин представлен оригинальным и дженерическими препаратами, у которых доступны данные не только фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности

оригинальному препарату, но и терапевтической эквивалентности [67–72].

Ивабрадин выпускается в таблетках по 5 мг и 7,5 мг. Препарат принимают внутрь 2 р/сут, утром и вечером, во время приема пищи. Решение о начале терапии и титровании доз необходимо принимать при регулярном контроле ЧСС, ЭКГ.

При ХСН рекомендуемая начальная доза препарата ивабрадин составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 р/сут) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Лечение следует начинать только у пациентов со стабильной ХСН. После 2 нед. применения суточная доза препарата ивабрадин может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7,5 мг 2 р/сут), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин.

При стабильной стенокардии рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 р/сут) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Через 3–4 нед. применения препарата в зависимости от терапевтического эффекта суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7,5 мг 2 р/сут).

Приведем клиническое наблюдение. Пациент С., 68 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемно-диагностическое отделение с жалобами на одышку в покое, отеки голеней, периодически возникающие давящие боли за грудиной при физической нагрузке, купирующиеся двумя дозами спрея изосорбида динитрата под язык в течение 30 сек. Из анамнеза известно, что в 2016 г. перенес острый, с зубцом Q с подъемом сегмента ST ИМ передней стенки ЛЖ с формированием аневризмы передней стенки ЛЖ. С этого же времени появились симптомы ХСН: одышка при ускорении ходьбы, периодически отеки голеней. Курил около 50 лет (до 1 пачки в день), после перенесенного ИМ бросил. Артериальная гипертензия – около 20 лет. Макс. цифры АД – 200/120 мм рт. ст., однако после перенесенного ИМ отмечено снижение АД – привычное АД 110/70 мм рт. ст. В течение 1 нед. до поступления стал отмечать сердцебиение, появились давящие боли за грудиной при физической нагрузке, стал чаще пользоваться сублингвально изосорбидом динитратом, прогрессировали симптомы СН.

При осмотре: рост 179 см, вес 97 кг. В легких дыхание жесткое по всем полям, выслушиваются сухие хрипы, в нижних отделах выслушиваются единичные влажные хрипы, ЧДД – 24/мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичны, ЧСС – около 110/мин, пульс – 110/мин. АД – 125/80 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный в правом подреберье, печень на 5 см ниже края реберной дуги. Симптом 12 ребра (поколачивания) отрицательный с 2-х сторон. Отечность голеней.

На ЭКГ от 2017 г.: синусовый ритм с ЧСС 72/мин. QS с V1 по V3 с подъемом ST до 2 мм с (+) T. Суправентрикулярная экстрасистолия.

По ЭКГ при поступлении: синусовый ритм с ЧСС 118/мин. Сохраняется QS с V1 по V3 с подъемом ST до 2 мм с (+) T.

По Эхо-КГ при поступлении: диаметр аорты (Ao) – 3,66 см, размер левого предсердия (ЛП) – 4,43 см, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ) – 1,01 см, толщина межжелудочковой перегородки в диа-

стола (ТМЖП) – 1,2 см, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) – 292,1 г, ФВ – 49%.

Исследование функции внешнего дыхания: ОФВ1 – 57%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 63%.

Диагноз: ИБС: Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия. Постинфарктный кардиосклероз. Аневризма передней стенки ЛЖ. Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст, риск 4. ХСН IБ ФК IV. ХОБЛ 2 ст., ДН 1–2 ст.

Назначено лечение: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг после еды (в обед), статины (аторвастатин 20 мг 1 таб. на ночь), нитраты (спрей изосорбида динитрата 2 дозы при приступе стенокардии), метилксантины (теофиллин 150 мг 2 р/сут).

С учетом наличия ХСН: ингибиторы АПФ (эналаприл 5 мг 2 р/сут), БАБ (бисопролол 5 мг 2 р/сут), АМКР (спиронолактон 25 мг 2 р/сут) и торасемид 10 мг 1 р/сут.

На фоне проводимого лечения БАБ через 5–7 дней отмечено нарастание бронхобструктивного синдрома и снижение систолического АД до 90–95 мм рт. ст., в связи с чем БАБ был отменен и произведена его замена на ингибитор If-каналов ивабрадин 5 мг 2 р/сут. После коррекции терапии данная симптоматика в течение 7–10 дней купировалась. По данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСС – 74/мин. В остальном – без динамики.

Контрольный осмотр через 1 мес. При осмотре: в легких дыхание жесткое по всем полям, выслушиваются единичные сухие хрипы. ЧДД – 19/мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичны, ЧСС – 66/мин, пульс – 66/мин. АД – 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень на 1–2 см ниже края реберной дуги. Отмечается незначительная пастозность голеней.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 68/мин. В остальном – без динамики. Эхо-КГ: Ao – 3,65 см, ЛП – 4,39 см, ТЗСЛЖ – 1,02 см, ТМЖП – 1,16 см, ММЛЖ – 285,7 г, ФВ – 54%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований, современные рекомендации по курации пациентов с ХСН свидетельствуют, что наличие в арсенале практикующего врача препаратов спиронолактон и ивабрадин позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с ХСН и повысить ее эффективность.



Поступила / Received 07.06.2019
Отрецензирована / Review 30.06.2019
Принята в печать / Accepted 10.07.2019

Список литературы

1. Демографический ежегодник России. 2013. Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm.
2. Трухан Д.И. Лечение хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии: две цели и один препарат – торасемид. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):79–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30476475>.
3. Трухан Д.И. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл. *Consilium Medicum*. 2018;(05):50–55 doi: 10.26442/2075-1753_2018.5.50–55.
4. Российское кардиологическое общество. Общество специалистов по сердечной недостаточности. *Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)*. 2016. Режим доступа: http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf.
5. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галаявич А.С., Горганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревизишли А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472. Режим доступа: <https://docplayer.ru/25808031-Mareev-v-yu-1-ageev-ft-1-arutyunov-g-p-1-koroteev-a-v-1-mareev-yu-v-3-ovchinnikov-a-g-4.html>.
7. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение II). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010;(8):174–177. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-farmakoterapii-v-pozhilom-i-starcheskom-vozraste-soobshchenie-ii>.
8. Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А. Применение лекарственных средств у геронтов: особенности и закономерности. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(7-6):967–970. Режим доступа: <http://www.applied-research.ru/article/view?id=10074>.
9. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник паллиативного врача*. 2015;(1):26–31. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
10. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Kober L., Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik K., Rutten F.H., Schwitger J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiger A.; Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tani ve Tedavi 2012 Görev Grubu; ESC Kalp Yetersizliği Birliğinin İşbirliğiyle hazırlanmıştır; Heart Failure Association. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart J*. 2012;33:1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
13. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.005.
14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., P. Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
15. Van der Meer P., Gaggin H.K., Dec G.W. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(21):2756–2768. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.478.

16. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология*. 2008;48(2):6–16. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/article/78039589/>.
17. Guichard J.L., Clark D. 3rd, Calhoun D.A., Ahmed M.I. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:321–331. doi: 10.2147/VHRM.S33759.
18. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль antagonистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. *PMЖ*. 2014;23:1689–1693. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly_antagonistov_receptorov_aldosterona_v_profilaktike_i_lechenii_serdechno-sosudistykh_i_pochechnykh_zabolevaniy_realnosty_i_perspektivy/.
19. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
20. Zannad F., Alla F., Doussat B., Perez A., Pitt B. Rales Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*. 2000;102(22):2700–2706. doi: 10.1161/01.cir.102.22.2700.
21. Hu L.J., Chen Y.Q., Deng S.B., Du J.L., She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(5):1202–1212. doi: 10.1111/bcp.12012.
22. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B., Newell-Price J., Al-Mohammad A., Zannad F. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):143–150. doi: 10.1111/ehf.31.
23. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):263–269. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269.
24. Кириченко А.А. Значение блокаторов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2017;(5):59–65. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2017/znachenie_blokatorov_mineralokortikoidnykh_reseptorov_v_lechenii_khronicheskoy_serdechnoy_nedostatotnosti/.
25. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галыкин А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная Недостаточность*. 2017;(1):3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
26. Медведев И.Н., Носова Т.Ю. Влияние верошпирона на нарушения агрегации тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2007;(6):55–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9953828>.
27. Камышишкова Л.А., Ефремова О.А. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью при лечении спиронолактоном. *Клиническая медицина*. 2012;(5):25–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079147>.
28. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Севрук Т.В., Устинова И.Б., Ковш Е.В., Мельникова О.П. Применение лозартана и его комбинации со спиронолактоном у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и влиянием полиморфизма гена альдостеронсинтазы на эффективность комбинированной терапии. *Кардиология в Беларуси*. 2014;(2):139–150. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21446365>.
29. Коломиец В.И., Лунева Ю.В., Поветкин С.В. Фармакоэкономический анализ терапии пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. *CardioSomatika*. 2017;(1):43–44. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/cardiosomatika/cardiosomatika-01-2017/khii_nauchno-prakticheskaya_konferentsiya_rosokr_c_mezhdunarodnym_uchastiem_reabilitatsiya_v_tvorich/.
30. Алексеев И.А., Давыдов Е.Л. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии в пожилом и старческом возрасте. *Клиническая геронтология*. 2018;(9-10):5-7. Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id65003/id65831>.
31. Результаты исследования TOPCAT: достижима ли абсолютная объективность? *Медицинский совет*. 2017;(12):124–126. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2021>.
32. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;(1):21–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23675774>.
33. Zannad F., Gattis Stough W., Rossignol P., Bauersachs J., McMurray J.J., Swedberg K., Struthers A.D., Voors A.A., Ruilope L.M., Bakris G.L., O'Connor C.M., Gheorghiu M., Mentz R.J., Cohen-Solal A., Maggioni A.P., Beygui F., Filippatos G.S., Massy Z.A., Pathak A., Piña I.L., Sabbah H.N., Sica D.A., Tavazzi L., Pitt B. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2782–2795. doi: 10.1093/eurheartj/ehs257.
34. Danjuma M.I., Mukherjee I., Makaronidis J., Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(2):414. doi: 10.1007/s11906-013-0414-8.
35. Tamargo J., Solini A., Ruilope L.M. Comparison of agents that affect aldosterone action. *Semin Nephrol*. 2014;34(3):285–306. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.005.
36. Шаварова Е.К., Бабаева Л.А., Падарьян С.С., Соселия Н.Н., Лукина О.И., Мильто А.С. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;(6):631–637. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637.
37. Белоусов Ю.Б., Манешина О.А., Ерофеева С.Б. Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина, нового ингибитора If тока. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;(6):58–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9956621>.
38. Лопатин Ю.М. Ингибитор If-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4):6–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17903999>.
39. Трухан Д.И. Ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Consilium Medicum*. 2016;(5):77–81. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2016/ingibitor_if_kanalov_sinusovogo_uzla_ivabradin_preparat_povyshayushchiy_effektivnost_lecheniya_patsi/.
40. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K. INITIATIVE Investigators. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529–2536. doi: 10.1093/eurheartj/ehi586.
41. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T., ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;(5):540–548. doi: 10.1093/eurheartj/ehs571.
42. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.C., Tendera M., Ferrari R.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091–1099. doi: 10.1056/NEJMoa1406430.
43. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Ferrari R.; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807–816. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
44. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R.; BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817–821. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
45. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
46. Böhm M., Borer J., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Komajda M., Lopez-Sendon J., Reil J.C., Swedberg K., Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013;(1):11–22. doi: 10.1007/s00392-012-0467-8.
47. Lofrano-Alves M.S., Issa V.S., Biselli B., Chizzola P., Ayub-Ferreira S.M., Bocchi E.A. Control of sinus tachycardia as an additional therapy in patients with decompensated heart failure (CONSTATHE-DHF): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1260–1264. doi: 10.1016/j.healun.2016.06.005.
48. Bocchi E.A., Salemi V.M.C. Ivabradine for treatment of heart failure. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):393–402. doi: 10.1080/14740338.2019.1612873.
49. Colin P., Ghaleh B., Monnet X., Su J., Hittinger L., Giudicelli J.F., Berdeau A. Contributions of heart and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:676–682. doi: 10.1152/ajp-heart.00564.2002.
50. Vilaine J.P. The discovery of the selective If current inhibitor ivabradine (Procoralan): a new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Med Sci (Paris)*. 2006;22(1):87–94. doi: 10.1051/medsci/200622187.
51. Бубнова М.Г. Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора If-каналов ивабрадина.

- КардиоСоматика. 2013;4(2):27-36. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8017/>
52. Davis K., Dietrich E. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):682-684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27175841>.
 53. Weeda E.R., Nguyen E., White C.M. The Role of Ivabradine in the Treatment of Patients With Cardiovascular Disease. *Ann Pharmacother*. 2016;50(6):475-485. doi: 10.1177/1060028016631571.
 54. Foster J.L., Bobadilla R.V. Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28(11):576-582. doi: 10.1002/2327-6924.12371.
 55. Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиосоматика*. 2013;(1):72-76. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/cardiosomatika/cardiosomatika-01-2013/kliniko_ekonomicheskaya_effektivnost_lecheniya_bolnykh_s_khronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyu/
 56. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;(11):79-84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23031055>
 57. Сыров А.В. Ивабрадин в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017;(5):68-71. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2017/ivabradin_v_klinicheskoy_praktike/
 58. Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А., Сайгитов Р.Т., Школьник Е.Л. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;(8):83-89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17112081>.
 59. Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. *Consilium Medicum*. 2015;(5):23-25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762064>.
 60. Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. *Consilium Medicum*. 2016;18(01):38-44. Режим доступа: <http://consilium.orscience.ru/upload/iblock/4e7/4e7703b492acfd50f1530571e775bc6c.pdf>.
 61. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Использование ивабрадина в рациональном лечении ишемической болезни сердца. *Системные гипертензии*. 2016;13(4):26-29. Режим доступа: <http://syst-hypertension.ru/upload/iblock/bf7/bf77e3b3e3ca4f2a4910d19aac7ef886.pdf>.
 62. Шапошник И.И., Карнот В.И., Карандасова Т.М., Банникова О.Ф., Бочарова О.Г., Белолипецкая Л.В., Лебедев Е.В., Салащенко А.О. Дифференцированный подход к применению оптимальной медикаментозной терапии у больных с различными клиническими формами стабильной ишемической болезни сердца. *Медицинский совет*. 2018;(21):22-27. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-22-27.
 63. Голосова А.Н., Гацура С.В., Ульянова Е.А., Карамышева Е.И., Дворянникова Ж.Ю. Ивабрадин в современной фармакотерапии сердечных-сосудистых заболеваний – реалии и перспективы. *Кардиология*. 2018;2:68-76. doi: 10.18087/cardio.2018.2.10088.
 64. FDA одобряет ивабрадин для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2015;(5):33. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2015/fda_odobryaet_ivabradin_dlya_patsientov_s_khronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyu/
 65. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masouli F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1476-1488. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.011.
 66. Прожерина Ю., Бикбова М. Рынок препаратов МНН ивабрадин. *Ремедиум*. 2017;(5):34-5. doi: 10.21518/1561-5936-2017-5-26-29.
 67. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестник Росздравнадзора*. 2009;(4):48-51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12834389>.
 68. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение I). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010;(5):131-134. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-farmakoterapii-v-pozhilom-i-starcheskom-vozraste-soobschenie-i>.
 69. Трухан Д.И. Оригиналы и дженерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(4):32-36. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-04-2012/originaly_i_generiki_perezagruzka_v_svete_ekonomicheskogo_krizisa/.
 70. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Иванчура Г.С. Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике. *Системные гипертензии*. 2016;(1):52-57. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2016/pulsurezhayushchaya_farmakoterapiya_u_patsientov_s_gipertonicheskoy_boleznyu_i_khronicheskoy_serdech/.
 71. Поветкин С.В., Лулева Ю.В. Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):34-39. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39.
 72. Трухан Д.И., Кошул Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней: сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(02):10-18. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-02-2019/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_klinike_vnutrennikh_bolezney_skvoz_prizmu_multimorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/

References

1. Demographic Yearbook of Russia. 2013. (In Russ.) Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm.
2. Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug - torasemide. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):79-84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30476475>.
3. Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug - fasinopril. *Consilium Medicum*. 2018;(05):50-55. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55.
4. Russian Cardiology Society. Society of Heart Failure Specialists. *Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF)*. 2016. (In Russ.) Available at: http://osn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf.
5. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>.
6. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Garganeeva A.A., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Koziovalova N.A., Kots Y.I., Lopatin Yu.M., Martynov A.I., Moiseev V.S., Revishvili A.Sh., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V. National recommendations of the OSCH, RKO and RNMT for the diagnosis and treatment of heart failure (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/25808031-Mareev-v-yu-1-ageev-f-t-1-arutyunov-g-p-1-koroteev-a-v-1-mareev-yu-v-3-ovchinnikov-a-g-4.html>
7. Har'kov E.I., Davydov E.L., Grinshhtejn Ju.I., Kusaev V.V. The features of pharmacotherapy in elderly and senile age. The message II. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2010;(8):174-177. (In Russ.) Available at: Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-farmakoterapii-v-pozhilom-i-starcheskom-vozraste-soobschenie-ii>.
8. Davydov E.L., Jaskevich R.A. The use of medicinal drugs ugeronts: features of uniformity. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International journal of applied and fundamental research*. 2016;(7-6):967-970. (In Russ.) Available at: <http://www.applied-research.ru/article/view?id=10074>.
9. Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;(1):26-31. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/
10. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Kober L., Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik K., Rutten F.H., Schwitler J., Seferovic P., Stepińska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeher A.; Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tani ve Tedavisi 2012 Görev Grubu; ESC Kalp Yetersizliği Birliğinin İşbirliğile hazırlanmıştır; Heart Failure Association. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart J*. 2012;33:1787-1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Janowski E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Rutledge L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute

- and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.
 13. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.005.
 14. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;1(1):7-81. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
 15. Van der Meer P, Gaggin H.K., Dec G.W. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *Am Coll Cardiol*. 2019;73(21):2756-2768. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.478.
 16. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. The Treatment of Congestive Heart Failure in XXI Century: Questions and Lessons of Evidence Based Medicine. *Kardiologiya = Kardiologia*. 2008;48(2):6-16. (In Russ.) Available at: <https://istina.msu.ru/publications/article/78039589/>.
 17. Guichard J.L., Clark D. 3rd, Calhoun D.A., Ahmed M.I. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:321-331. doi: 10.2147/VHRM.S33759.
 18. Giljarevskij S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. The role of aldosterone receptor antagonists in the prevention and treatment of cardiovascular and renal diseases: reality and prospects. *RMZh*. 2014;23:1689-1693. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly_antagonistov_receptorov_aldosterona_v_profilaktike_i_lechenii_serdechno-sosudistykh_i_pochechnykh_zabolevaniy_realnosty_i_perspektivy/.
 19. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
 20. Zannad F., Alla F., Doussset B., Perez A., Pitt B. Rales Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*. 2000;102(22):2700-2706. doi: 10.1161/01.cir.102.22.2700.
 21. Hu L.J., Chen Y.Q., Deng S.B., Du J.L., She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(5):1202-1212. doi: 10.1111/bcp.12012.
 22. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B., Newell-Price J., Al-Mohammad A., Zannad F. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):143-150. doi: 10.1111/ejhf.31.
 23. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. Aldosterone Antagonists. Modern Views on the Mechanism of Action and Effects of Spironolactone. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):263-269. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269.
 24. Kirichenko A.A. The mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2017;5(5):59-63. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2017/znachenie_blokatorov_mineralokortikoidnykh_retseptorov_v_lechenii_khronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnosti/.
 25. Mareev V.Ju., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Begrambekova Ju.L., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A., Galjovich A.S., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Giljarevskij S.R., Glezer M.G., Drapkina O.M., Dupljakov D.V., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Lopatin Ju.M., Mareev Ju.V., Moiseev V.S., Nedoshivina A.O. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya Nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2017;1(1):3-40. (In Russ.) doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
 26. Medvedev I.N., Nosova T.Yu. Verospiron effects on platelet aggregation in patients with arterial hypertension and abdominal obesity. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2007;6(6):55-58. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9953828>.
 27. Kamyshnikova L.A., Efermova O.A. Structural and functional changes in myocardium of patients with chronic heart failure treated with spironolactone. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;5(5): 25-27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079147>.
 28. Komissarova S.M., Chakova N.N., Nijazova S.S., Sevrjuk T.V., Ustinova I.B., Kovsh E.V., Mel'nikova O.P. The use of losartan and its combination with spironolactone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and the effect of aldosteronsynthase gene polymorphism on the efficacy of combined therapy. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*. 2014;2(2):139-150. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21446365>
 29. Kolomichev V.I., Luneva Ju.V., Povetkin S.V. Pharmacoeconomic analysis of therapy for patients with combined cardiovascular pathology. *CardioSomatika*. 2017;1(1):43-44. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/cardiosomatika/cardiosomatika-01-2017/khii_nauchno-prakticheskaya_konferentsiya_rosokr_c_mezhdunarodnyy_uchastiey_reabilitatsiya_v_tvorich/
 30. Alekseev I.A., Davydov E.L. Pharmacoepidemiological analysis of antihypertensive therapy in the elderly and senile age. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2018;9(10):5-7. (In Russ.) Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id65003/id65831>
 31. TOPCAT study results: is absolute objectivity achievable? *Medicinskiy sovet = Medical Council*. 2017;12(12):124-126. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30468657>.
 32. Karpov Ju.A., Sorokin E.V. Mineralocorticoid receptor antagonists in chronic heart failure: indications for use and drug selection in the light of modern knowledge. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2015;1(1):21-27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23675774>.
 33. Zannad F., Gattis Stough W., Rossignol P., Bauersachs J., McMurray J.J., Swedberg K., Struthers A.D., Voors A.A., Ruilope L.M., Bakris G.L., O'Connor C.M., Gheorghide M., Mentz R.J., Cohen-Solal A., Maggioni A.P., Beygui F., Filippatos G.S., Massy Z.A., Pathak A., Piña I.L., Sabbah H.N., Sica D.A., Tavazzi L., Pitt B. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2782-2795. doi: 10.1093/eurheartj/ehs257.
 34. Danjuma M.I., Mukherjee I., Makaronidis J., Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(2):414. doi: 10.1007/s11906-013-0414-8.
 35. Tamargo J., Solini A., Ruilope L.M. Comparison of agents that affect aldosterone action. *Semin Nephrol*. 2014;34(3):285-306. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.005.
 36. Shavarova E.K., Babaeva L.A., Padaryan S.S., Soseliya N.N., Lukina O.I., Miltso A.S. Chronic Heart Failure: Clinical Guidelines and Real Clinical Practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;6(6):631-637. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637.
 37. Belousov Ju.B., Maneshina O.A., Erofeeva S.B. New approach to heart rate control as mortality reduction method in cardiac patients: potential of a new If inhibitor, ivabradine. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(6):58-68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9956621>.
 38. Lopatin Yu.M. If channel inhibitor ivabradine and chronic heart failure management: from discussion to action. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012;4(4):6-11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17903999>
 39. Trukhan D.I. Ivabradine If-channel inhibitor of the sinus node is a drug that improves the treatment of patients with chronic heart failure and coronary heart disease. *Consilium Medicum*. 2016;5(5):77-81. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2016/ingibitor_if_kanalov_sinusovogo_uzla_ivabradin_preparat_povyshayushchiy_effektivnost_lecheniya_patsi/
 40. Tardif J.C., Tendra M., Bourassa M.G., Fox K. INITIATIVE Investigators. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529-2536. doi: 10.1093/eurheartj/ehi586.
 41. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T., ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30(5):540-548. doi: 10.1093/eurheartj/ehn571.
 42. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.C., Tendra M., Ferrari R.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091-1099. doi: 10.1056/NEJMoa1406430.
 43. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendra M., Ferrari R.; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-816. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
 44. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendra M., Robertson M., Ferrari R.; BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817-821. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
 45. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-885. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.

46. Böhm M., Borer J., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Komajda M., Lopez-Sendon J., Reil J.C., Swedberg K., Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013;(1):11–22. doi: 10.1007/s00392-012-0467-8.
47. Lofrano-Alves M.S., Issa V.S., Biselli B., Chizzola P., Ayub-Ferreira S.M., Bocchi E.A. Control of sinus tachycardia as an additional therapy in patients with decompensated heart failure (CONSTATHE-DHF): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1260–1264. doi: 10.1016/j.healun.2016.06.005.
48. Bocchi E.A., Salemi V.M.C. Ivabradine for treatment of heart failure. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(5):393–402. doi: 10.1080/14740338.2019.1612873.
49. Colin P., Ghaleb B., Monnet X., Su J., Hittinger L., Giudicelli J.F., Berdeaux A. Contributions of heart and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:676–682. doi: 10.1152/ajp-heart.00564.2002.
50. Vilaine J.P. The discovery of the selective If current inhibitor ivabradine (Procoralan): a new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Med Sci (Paris).* 2006;22(1):87–94. doi: 10.1051/medsci/200622187.
51. Bubnova M.G. Optimization of therapy in a patient with coronary heart disease in clinical practice: proven efficacy of the selective If channel inhibitor ivabradine. *Kardiosomatika = Cardiosomatics.* 2013;4(2):27–36. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8017/>
52. Davis K., Dietrich E. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure. *Am Fam Physician.* 2016;93(8):682–684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27175841>.
53. Weeda E.R., Nguyen E., White C.M. The Role of Ivabradine in the Treatment of Patients With Cardiovascular Disease. *Ann Pharmacother.* 2016;50(6):475–485. doi: 10.1177/1060028016631571.
54. Foster J.L., Bobadilla R.V. Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016 May 24. doi: 10.1002/2327-6924.12371.
55. Tarlovskaya E.I., Malchikova S.V. Clinical and economic efficiency of treatment of patients with chronic heart failure. *Kardiosomatika = Cardiosomatics.* 2013;(1):72–76. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/cardiosomatika/cardiosomatika-01-2013/kliniko_ekonomicheskaya_effektivnost_licheniya_bolnykh_s_khronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyu/
56. Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pulse-reducing therapy in the treatment of chronic heart failure. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;(11):79–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23031055https://elibrary.ru/item.asp?id=23031055>.
57. Syrov A.V. Ivabradine in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2017;(5):68–71. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2017/ivabradin_v_klinicheskoy_praktike/
58. Karpov Yu.A., Glezer M.G., Vasyuk Yu.A., Saygitov R.T., Shkolnik E.L. Antianginal efficacy and tolerability of ivabradine in the treatment of patients with stable angina pectoris: results of the CONTROL-2 study. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2011;(8):83–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17112081>.
59. Kirichenko A.A. Coronary heart disease and heart rate control. *Consilium Medicum.* 2015; 5. Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2015/ishemicheskaya_bolezn_serdtsa_i_kontrol_chastoty_serdechnykh_sokrashcheniy/
60. Karpov Yu.A. Chronic ischemic heart disease: treatment news. *Consilium Medicum.* 2016;18(1):38–44. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2016/khronicheskaya_ishemicheskaya_bolezn_serdtsa_novosti_licheniya/
61. Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. The application of ivabradine in the management of ischaemic heart disease. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2016;13(4):26–29. (In Russ.) Available at: <http://syst-hypertension.ru/upload/iblock/bf7/bf77e3b3ecda4f2a4910d19aac7ef886.pdf>.
62. Shaposhnik I.I., Karnot V.I., Karandasova T.M., Bannikova O.F., Bocharova O.G., Belolipetskaya L.V., Lebedev E.V., Salashenko A.O. Differentiated approach to the use of optimal medical therapy in patients with various clinical forms of stable ischemic heart disease. *Medicinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(21):22–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-22-27.
63. Golosova A.N., Gatsura S.V., Ulyanova E.A., Karamysheva E.I., Dvoryanchikova Zh.Yu. Ivabradine in modern pharmacotherapy of cardiovascular diseases - realities and prospects. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018;2:68–76. doi: 10.18087/cardio.2018.2.10088.
64. FDA approves ivabradine for patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2015;(5):33. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2015/fda_odobryaet_ivabradin_dlya_patsientov_s_khronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyu/
65. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACC/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1476–1488. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.011.
66. Progerina Yu., Bikbova M. Market of INN preparations ivabradine. *Remedium.* 2017;(5):34–5. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2017-5-26-29.
67. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original products and generic preparations in cardiology. Is it possible to solve the problem of compatibility? *Vestnik Roszdravnadzora. = Vestnik Roszdravnadzora.* 2009;(4):48–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12834389>
68. Kharkov E.I., Davydov E.L., Grinshtein Yu.I., Kusaev V.V. Features of pharmacotherapy in elderly and senile age (the message I). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2010;(5):131–134. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-farmakoterapii-v-pozhilom-i-starcheskom-vozraste-soobschenie-i>
69. Trukhan D.I. Originals and generics: a reboot in light of the economic crisis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2012;(4):32–6. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-04-2012/originaly_i_generiki_perezagruzka_v_sвете_ekonomicheskogo_krizisa/
70. Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Lynchak R.M., Ivanchura G.S. Pulse-reducing pharmacotherapy in patients with hypertension and chronic heart failure: theory and application problems in real clinical practice. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2016;(1):52–57. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2016/pulsurezhayushchaya_farmakoterapiya_u_patsientov_s_gipertoniicheskoy_boleznyu_i_khronicheskoy_serdech/
71. Povetkin S.V., Luneva J.V. Study of clinical efficacy of original and generic drugs of ivabradine in patients with stable angina (comparative study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):34–39. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39.
72. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2019;(02):10–18. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-02-2019/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_klinike_vnutrennikh_bolezney_skvoz_prizmu_multimorbidnosti_i_lekarst/

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Давыдов Евгений Леонардович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: devgenii@bk.ru

Information about the authors:

Dmitriy I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeniy L. Davydov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: devgenii@bk.ru

Рациональный подход к деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии: возможности клопидогрела

В.В. Кашталап^{1,2}, ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru

О.Л. Барбараш^{1,2}, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: Olb61@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

В обзорной статье на основании действующих клинических рекомендаций и руководств Европейского кардиологического общества, а также результатов клинических и регистровых исследований освещены сложные и спорные вопросы назначения антитромботической терапии пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) и выполнением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Актуализирована необходимость максимальной персонализации назначения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС или после проведения ЧКВ. Определена необходимость постоянной оценки баланса риска ишемических и геморрагических событий у этой группы пациентов. Описаны перспективные стратегии управления рисками ишемических и геморрагических событий с позиции результатов актуальных клинических исследований. Обозначены результаты исследований (TOPIC, TROPICAL-ACS) по переводу пациентов ОКС с «новых» дезагрегантов на клопидогрел (деэскалационный подход). Рассмотрены примеры клинических ситуаций, подходящих для реализации такого подхода. Обозначены перспективы применения деэскалационного подхода и представлены позиции клопидогрела и, в частности, оригинального препарата Плавикс. При этом назначение пациентам с ОКС в течение 12 мес. двойной антиагрегантной терапии является доказанной опцией лечения, позволяющей улучшить как ближайший, так и отдаленный прогноз заболевания. Однако в ряде случаев возникает обоснованная потребность перевода пациента с «нового» дезагреганта (тикагрелор или празугрел) на клопидогрел («деэскалация»). Это необходимо осуществлять в соответствии с имеющейся доказательной базой и строго по клиническим показаниям. В частности, деэскалация может быть перспективной у пациентов с высоким риском кровотечений или с уже развившимся кровотечением в анамнезе на фоне приема «новых» дезагрегантов и невозможностью стойкого гемостаза; с вынужденным отказом от приема «новых» дезагрегантов вследствие развития побочных эффектов / непереносимости / аллергических реакций; при наличии показаний для длительного приема антикоагулянтов в случае потребности в назначении двойной или тройной антитромботической терапии; у пациентов с ОКС низкого риска.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, антиагреганты, деэскалация, клопидогрел

Для цитирования: Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Рациональный подход к деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии: возможности клопидогрела. *Медицинский совет.* 2019;(16):60-66. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-60-66.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A Rational Approach to a De-Escalation of Double Antithrombotic Therapy: The Possibilities of Clopidogrel

Vasily V. Kashtalap^{1,2}, ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru

Olga L. Barbarash^{1,2}, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: Olb61@mail.ru

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyi Bulvar, 6, Kemerovo, 650002, Russia

² Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilova Ul., Kemerovo, 650056, Russia

Abstract

In the review based on existing clinical recommendations and guidelines of the European cardiology society and results of clinical and register trials difficult questions about a antithrombotic therapy in the patients with an acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions were discussed. The perspective strategy of risk management on ischemic and hemorrhagic events were described. Need of the maximum personification of purpose of double antithrombotic therapy at patients with an acute coronary syndrome or after carrying out transdermal coronary interventions is updated. Real requirement on constant assessment of balance in risks of ischemic and hemorrhagic events in this group of patients were defined. The perspective strategy of risk management in ischemic and hemorrhagic events from a position of results of relevant clinical trials were described. Results of clinical trials (TOPIC, TROPICAL-ACS) about transfer the ACS patients from “new” desaggregants on clopidogrel were presented (De-Escalation approach). Examples of the clinical situations suitable for realization of such approach were reviewed. The prospects of use of De-Escalation approach are designated and positions of a clopidogrel and, in particular, the original drug Plavix were provided. At the same time, appointment in patients with ACS within 12 months of double antiaggregant therapy is the proved option of treatment allowing to improve the prognosis. However, in some cases there is a reasonable requirement of the

transfer of the patient from the “new” antiaggregants (ticagrelor or prasugrel) to clopidogrel (“de-escalation”). It needs to be performed according to the available evidence base recommendations and it is strict according to clinical indications. In particular, patients can have a perspective de-escalation with high risk of bleedings or with already developed bleeding; in patients with the forced refusal of reception of “new” antiaggregants owing to development of side effects / intolerance / allergic reactions; in the presence of indications for life long intake of anticoagulants in case of the need for purpose of double or triple antithrombotic therapy; in patients with ACS with low risk.

Keywords: acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, antiaggregants, de-escalation, clopidogrel

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V. A Rational Approach to a De-Escalation of Double Antithrombotic Therapy: The Possibilities of Clopidogrel. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):60-66. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-60-66.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее обострения – острые коронарные синдромы (ОКС) являются одной из основных причин заболеваемости и сердечно-сосудистой смертности в России [1]. В Российской Федерации каждый год фиксируется более 1 млн новых пациентов с ИБС и более 150 тыс. новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) [2]. При этом основные экономические затраты на лечение этих пациентов связаны с финансированием повторных госпитализаций из-за обострений ИБС, а также с социально-экономическими потерями, обусловленными инвалидизацией и ранней смертностью пациентов, перенесших ИМ [3].

Обзор актуальных и спорных вопросов антитромбоцитарной терапии у пациентов после перенесенных ОКС, в т.ч. с позиции перевода с одного дезагреганта на другой, и явился **целью** настоящего исследования.

Проблема эффективной медикаментозной терапии у пациентов после обострения ИБС являлась предметом научного интереса организаторов многочисленных международных и национальных регистров [4]. В одном из таких регистровых исследований пациентов после ИМ в Великобритании (380 тыс.) была проанализирована отдаленная выживаемость больных, благополучно перенесших первый месяц после эпизода ОКС. В течение 7 лет последующего наблюдения пациенты с первичным ИМ умирали в 2 раза чаще, чем сравнимые с ними по возрасту здоровые добровольцы из контрольной группы; пациенты, перенесшие третий по счету ИМ, – в 3 раза чаще. При этом каждый седьмой мужчина и каждая шестая женщина после ИМ в течение 7 лет наблюдения переносили повторный ИМ [5].

Исходя из сохраняющегося высокого риска развития повторных эпизодов атеротромбоза у пациентов, перенесших ОКС, закономерное внимание в большинстве регистровых исследований уделяется правильности назначения антитромбоцитарной терапии на всех этапах ведения пациентов с ОКС. В настоящее время общепринятой концепцией ведения пациентов после ОКС является назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) – ацетилсалициловой кислоты (АСК) и второго дезагреганта (тикагрелор, празугрел или, при невозможности их назначения, – клопидогрел) в те-

ние как минимум 12 мес. у пациентов без значительного риска кровотечений [6].

Авторы российского регистра РЕКОРД-3 показали, что неназначение пациентам с ОКС второго дезагреганта на госпитальном этапе или его необоснованная отмена на амбулаторном этапе наблюдения ассоциируется с высоким риском развития неблагоприятного исхода заболевания [7].

Преимущества так называемых «новых» ингибиторов P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов (празугрела и тикагрелора) в отношении профилактики повторных сердечно-сосудистых событий были показаны в крупных международных клинических исследованиях [8, 9]. Вполне понятно желание практикующих врачей максимально оптимизировать прогноз пациента после ОКС путем строгого следования действующим клиническим рекомендациям, назначив ему ДАТТ с применением в качестве второго дезагреганта мощного ингибитора P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов (празугрела или тикагрелора) в течение 12 мес. В этой связи следует отметить, что за последние годы в практическом здравоохранении нашей страны удалось добиться значительных улучшений при назначении ДАТТ на госпитальном этапе лечения пациентов с ОКС, что было отмечено по результатам анализа регистра РЕКОРД-3 [10].

Тем не менее наибольшее количество проблем с ДАТТ регистрируется на постгоспитальном этапе лечения ОКС, и связаны они преимущественно с низкой приверженностью пациентов назначенной врачом прогнозулирующей терапии, что было отмечено в исследовании Д.Ю. Седых и соавт. [11]. В наблюдательном исследовании С.Н. Толпыгиной и соавт. отмечено, что процент пациентов, строго следующих приему ДАТТ в течение 12 мес. после ОКС, не достигает 40% [12].

Одной из причин отказа от второго дезагреганта в составе ДАТТ может быть развитие побочных эффектов у пациентов на фоне приема «новых» ингибиторов P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов, в частности, одышки на фоне приема тикагрелора, не связанной с наличием бронхообструктивного синдрома. Так, по результатам исследования PEGASUS-TIMI 54, она может регистрироваться почти у 19% больных с ОКС [13].

Еще одной проблемой «новых» дезагрегантов в составе ДАТТ является риск геморрагических осложне-

ний. Так, в исследовании PLATO у пациентов, принимающих тикагрелор в качестве компонента ДАТТ, отмечалась достоверно большая частота крупных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (4,5% против 3,8%; $p = 0,03$), а также большая частота фатальных внутримозговых кровотечений (0,1% против 0,01%; $p = 0,02$) по сравнению с пациентами, принимающими клопидогрел. При этом частота крупных кровотечений между группами была сравнимой (11,6% в группе тикагрелора и 11,2% в группе клопидогрела) [9].

При более длительном приеме ДАТТ (в течение 36 мес. в исследовании PEGASUS-TIMI 54), в частности, тикагрелора 60 мг 2 р/сут, увеличивался на 1,2% абсолютный риск и в 2 раза относительный риск (ОР) развития больших кровотечений по шкале TIMI по сравнению с приемом плацебо [ОР 2,32, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,68–3,21, $p < 0,001$] [13].

Таким образом, различные кровотечения, развившиеся во время приема ДАТТ с использованием «новых» дезагрегантов у пациентов после ОКС, могут быть объективной причиной для отмены ДАТТ практикующим врачом или самим пациентом. Нельзя не упомянуть и о так называемом социальном аспекте низкой приверженности приему ДАТТ после эпизода атеротромбоза. Действительно, «новые» дезагреганты – препараты оригинальные и не имеющие в настоящее время дженериковых копий, что обуславливает фиксированную производителем цену препарата. Понятно, что социальный аспект не должен быть преобладающим в решении врача или пациента, но именно ему ряд исследований отводят одну из лидирующих позиций среди причин отказа от приема ДАТТ в течение 12 мес. после ОКС [14].

Так или иначе в реальной клинической практике врач может столкнуться с объективной невозможностью (кровотечения или побочные эффекты терапии) или нежеланием пациента принимать ДАТТ в составе АСК + «новый» ингибитор P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. Для профилактики полной отмены второго компонента ДАТТ экспертным сообществом был предложен подход: так называемая «деэскалация» – сознательное решение врача относительно перевода пациента с «нового» дезагреганта как второго компонента ДАТТ (тикагрелор или празугрел) на клопидогрел. Таким образом должно достигаться потенциальное снижение риска геморрагических осложнений и должны устраняться побочные эффекты терапии, если они явились причиной такого перевода (одышка, например).

В европейских рекомендациях регламентируются именно такие показания для проведения «деэскалации» – «Деэскалационный подход при лечении ингибиторами P_2Y_{12} рецепторов (например, переход с празугрела или тикагрелора на клопидогрел), основанный на тестировании функции тромбоцитов, может быть рассмотрен как альтернативная стратегия ДАТТ, особенно у пациентов с ОКС, которым не показана более мощная антиагрегантная терапия на протяжении 12 месяцев» (класс рекомендации IIb, уровень доказа-

тельности В) [15]. И «дополнительное переключение между оральными ингибиторами P_2Y_{12} может быть рассмотрено в случае появления побочных эффектов / непереносимости препарата в соответствии с предложенными алгоритмами» (класс рекомендации IIb, уровень доказательности С) [6]. В обозначенном согласительном документе приводятся и алгоритмы «переключения» (switching) пациентов с одного дезагреганта на другой на разных фазах лечения ОКС (острая или хроническая), основывающиеся преимущественно на мнении экспертов.

Следует отметить, что «переключение» с более мощного дезагреганта на менее мощный встречается, по данным недавно проведенного исследования, достаточно часто – до 6,7% от общего количества принимающих ДАТТ в течение 12 мес. лечения. Полный отказ от приема второго дезагреганта, по данным этого же исследования 2019 г., встречается в 5,9% случаев [16].

Европейский согласительный документ предлагает применение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг через 24 ч после приема последней дозы тикагрелора или празугрела у пациентов с ОКС и тикагрелора у стабильных пациентов [18]. В случае перехода с празугрела на клопидогрел у стабильных пациентов достаточно назначения 75 мг клопидогрела без нагрузочной дозы спустя 24 ч после приема последней дозы празугрела, что продолжает активно обсуждаться научным кардиологическим сообществом с позиции обоснованности [17]. Тем не менее это хотя бы какие-то ориентиры для практикующих специалистов, которые до появления такого согласительного документа были предоставлены сами себе, руководствовались мнением консилиума или собственным представлением о фармакодинамике дезагрегантов.

Следует отметить, что иных причин для «переключения», помимо медицинских (социальных, например), составителями не предполагается. Это кажется вполне оправданным, хотя и не всегда выполняется в реальной практике. Тем не менее если говорить об истинной «деэскалации», т. е. «ослаблении» противотромботического компонента ДАТТ, то ее можно позволить, не снизив эффективности терапии, только у пациентов с не очень высоким риском ишемических событий либо при значительном превалировании риска кровотечений [18]. Важно подчеркнуть, что речь идет о доказанной эффективности и качестве оригинального препарата клопидогрел (Плавикс®).

Безусловно, доказательная база «деэскалации» невелика, но она имеется. Поэтому говорить о том, что такой подход носит сугубо экспертный уровень доказательности, не приходится – имеются результаты двух клинических исследований, оценивавших эффект «деэскалации» как с позиции безопасности (кровотечения), так и с позиции тромботических осложнений. Так, было проведено одноцентровое рандомизированное клиническое исследование TOPIC [19]. Оно выполнялось целенаправленно для оценки деэскалационного подхода при ДАТТ. 650 пациентов с ОКС и чрескожными коронарны-

ми вмешательствами (ЧКВ) с помощью стентов с лекарственным покрытием (91% больных) после 30 дней терапии без каких-либо осложнений рандомизированно (1:1) переключали с «новых» дезагрегантов (43% пациентов принимали тикагрелор и 57% – празугрел) на клопидогрел. В этом исследовании переключение проводилось с помощью однократного приема фиксированной комбинации клопидогрела 75 мг + АСК 75 мг. Далее «переключенные» пациенты принимали такую комбинацию 12 мес., а «непереключенные» продолжали прием «новых» дезагрегантов в составе ДАТТ. Было отмечено, что у пациентов из группы переключения реже развивались любые кровотечения в течение 12 мес. терапии (9,3% против 23,5% в группе «новых» дезагрегантов, $p < 0,01$), при этом повышения частоты ишемических событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт, госпитализация для экстренной реваскуляризации) в группе переключения на клопидогрел (деэскалации) не было. Частота их была сравнимой с таковой в группе сохранения «новых» дезагрегантов (9,3% в группе с переключением, 11,5% в группе «новых» дезагрегантов, $p = 0,36$). Несмотря на имеющиеся ограничения исследования, которые подразумевались исходным дизайном, в TOPIC были получены уникальные данные о возможности деэскалационного подхода у ряда пациентов с ОКС, его эффективности и безопасности. Более того, в выполненном субанализе исследования TOPIC – VASP была выделена группа пациентов с низкой активностью функции тромбоцитов на фоне применения «новых» дезагрегантов, в этой группе также проводилось рандомизированное переключение. При этом было выявлено, что именно в группе с низкой активностью тромбоцитов польза от деэскалации в отношении как эффективности, так и безопасности была максимальной [20].

Возможности лабораторного контроля функции тромбоцитов для оценки и эффектов деэскалации и потребности в ней были подтверждены в результатах другого исследования – рандомизированного открытого клинического исследования TROPICAL-ACS. Оно было проведено в 33 клинических центрах Европы, поэтому его результаты более репрезентативны. В него было включено 2610 пациентов с ОКС и успешным ЧКВ, а также назначенной в течение 12 мес. ДАТТ (празугрел в качестве второго дезагреганта). Перед выпиской из стационара пациенты рандомизировались (1:1) в две группы, одной группе продолжали терапию празугрелом, а пациентов второй группы переводили на непродолжительный прием клопидогрела в течение 7 дней. По итогам приема клопидогрела у пациентов определяли остаточную активность тромбоцитов. При наличии достаточного антиагрегантного эффекта клопидогрела его прием продолжался далее в течение 12 мес. У пациентов с недостаточным ответом тромбоцитов (36%) возобновлялся прием празугрела. Первичными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и кровотечение 2 степени тяжести по шкале BARC. Результаты исследования показали, что конечная точка

была выявлена у 95 (7%) пациентов в группе «управляемого снижения интенсивности терапии» и у 118 (9%) пациентов контрольной группы ($p = 0,12$ для критерия superiority и 0,0004 для критерия non-inferiority). В группе управляемого снижения интенсивности терапии не было выявлено повышения частоты ишемических событий. Частота кровотечений также не различалась в группах (5 и 6%) [21]. Эти данные позволили авторам сделать вывод, что стратегия управляемого снижения интенсивности дезагрегантной терапии может быть приемлемым вариантом индивидуализации подбора второго дезагреганта в составе ДАТТ.

Следует заметить, что исходно термин «деэскалация» использовался для характеристики особенностей назначения химиотерапии при онкопатологии [22, 23], противовоспалительной терапии системных заболеваний [24], назначении гипогликемической терапии при сахарном диабете [25], антибиотикотерапии инфекционных заболеваний и нозокомиальных инфекций [26–29]. В настоящее время этот термин активно используется в практике врачей-кардиологов, и хотелось бы, чтобы практикующие специалисты хорошо понимали, что он подразумевает, а также представляли себе целевую аудиторию пациентов, у которых такой подход может быть использован. Предполагается, что подход, направленный на персонализацию антитромботической терапии на основе оценки функции тромбоцитов и деэскалации, может быть в перспективе широко использоваться у пациентов после ЧКВ [30].

Вероятно, особо востребованными результаты вышеперечисленных исследований (TOPIC, TROPICAL-ACS) могут быть у пациентов с высоким риском кровотечений или с уже развившимся кровотечением в анамнезе на фоне приема «новых» дезагрегантов и невозможностью стойкого гемостаза; с вынужденным отказом от приема «новых» дезагрегантов вследствие развития побочных эффектов / непереносимости / аллергических реакций; отдельная категория пациентов – с показаниями для длительного приема антикоагулянтов (например, на фоне выявленной фибрилляции предсердий), в случае потребности в назначении двойной или тройной антитромботической терапии разумным выбором является отказ от «новых» дезагрегантов в пользу Плавикса; наконец, пациенты с ОКС низкого риска (отрицательные значения маркеров некрозов миокарда в динамике, отсутствиеотягчающих факторов риска и осложнений госпитального этапа лечения заболевания) могут быть оптимальными кандидатами для деэскалации. При этом необходимо помнить о необходимости перманентной оценки баланса ишемических/геморрагических рисков у всех пациентов с ОКС в течение всего времени назначения ДАТТ. И при возникновении необходимости полной отмены второго компонента ДАТТ у пациента перевод на клопидогрел является в любом случае более безопасной и эффективной альтернативой тотальному снижению антиагрегантной активности и превалированию рисков повторной коронарной катастрофы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение пациентам с ОКС в течение 12 мес. ДАТТ является доказанной опцией лечения, позволяющей улучшить как ближайший, так и отдаленный прогноз заболевания. Однако в ряде случаев возникает обособленная потребность перевода пациента с «нового»

дезагреганта (тикагрелор или празугрел) на клопидогрел («деэскалация»). Это необходимо осуществлять в соответствии с имеющейся доказательной базой и строго по клиническим показаниям.



Поступила / Received 08.08.2019
Отрецензирована / Review 24.08.2019
Принята в печать / Accepted 02.03.2020

Список литературы

1. Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антиромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017). *Медицинский совет*. 2017;(12):82-88. doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88.
2. *Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник*. Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm.
3. Оганов Р. Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;(4):4-9. Режим доступа: <https://cardiovascular.epub.ru/jour/article/view/1876>.
4. Marcucci R., Patti G., Calabrò P., Gori A.M., Grossi G., Cirillo P., Pengo V., Gresele P., Pignatelli P., Antonucci E., di Mario C., Valente S., Palareti G. Antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: Real-world data from the START-Antiplatelet Italian Registry. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219676. doi: 10.1371/journal.pone.0219676.
5. Smolina K., Wright F.L., Rayner M., Goldacre M.G. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*. 2012;5:532-540. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N.; 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим рекомендациям при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;(2):75-82. doi: 10.17802/2306-1278-2016-2-75-82.
8. Morrow D.A., Wiviott S.D., White H.D., Nicolau J.C., Bramucci E., Murphy S.A., Bonaca M.P., Ruff C.T., Scirica B.M., McCabe C.H., Antman E.M., Braunwald E. Effect of the Novel Thienopyridine Prasugrel Compared With Clopidogrel on Spontaneous and Procedural Myocardial Infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. An Application of the Classification System From the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119:2758-2764. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833665.
9. Steg P.G., James S., Harrington R.A., Ardissino D., Becker R.C., Cannon C.P., Emanuelsson H., Finkelstein A., Husted S., Katus H., Kilhamn J., Olofsson S., Storey R.F., Weaver W.D., Wallentin L.; for the PLATO Study Group. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention. A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-2141. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.
10. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. 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.
11. Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2017;11(2):98-108. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108.
12. 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. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21561195>.
13. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., Magnani G., Bansilal S., Fish M.P., Im K., Bengtsson O., Oude Ophuis T., Budaj A., Theroux P., Ruda M., Hamm C., Goto S., Spinar J., Nicolau J.C., Kiss R.G., Murphy S.A., Wiviott S.D., Held P., Braunwald E., Sabatine M.S.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
14. Zettler M.E., Peterson E.D., McCoy L.A., Effron M.B., Anstrom K.J., Henry T.D., Baker B.A., Messenger J.C., Cohen D.J., Wang T.Y.; TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*. 2017;183:62-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.10.006.
15. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
16. Winter M.P., von Lewinski D., Wallner M., Prüller F., Kolesnik E., Hengstenberg C., Siller-Matula J.M. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: the ATLANTIS - SWITCH study. *Sci Rep*. 2019;9(1):8194. doi: 10.1038/s41598-019-44673-7.
17. Яковлев А.Н. Возможности замены одного антиагрегантного препарата на другой. *Медицинский совет*. 2018;(5):54-56. doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-54-56.
18. Angiolillo D.J., Rolini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136:1955-1975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
19. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W., Deffarges S., Bassez C., Bonnet G., Fourcade L., Mouret J.P., Lambert M., Verdier V., Morange P.E., Alessi M.C., Bonnet J.L. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3070-3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
20. Deharo P., Quilici J., Camoin-Jau L., Johnson T.W., Bassez C., Bonnet G., Fernandez M., Ibrahim M., Suchon P., Verdier V., Fourcade L., Morange P.E., Bonnet J.L., Alessi M.C., Cuisset T. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(24):2560-2570. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.044.
21. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T., Orban M., Hadamitzky M., Merkely B., Kiss R.G., Komócsi A., Dézsi C.A., Holdt L., Felix S.B., Parma R., Klopotoski M., Schwinger R.H.G., Rieber J., Huber K., Neumann F.J., Koltowski L., Mehilli J., Huzek Z., Massberg S.; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1747-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31555-4.
22. Shapiro C.L. De-escalation yes, but not at the expense of efficacy: in defense of better treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:25. doi: 10.1038/s41523-019-0120-z.
23. Lake D., Seidman A.D. Adjuvant chemotherapy for node negative, high Recurrence Score™ breast cancer: in defense of de-escalation. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Aug 12;5:24. doi: 10.1038/s41523-019-0119-5.
24. Israel A., Jurdi K.E., Rubin D.T. Treatment De-Escalation in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(6):335-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591803>.

25. Jermendy G. De-escalation of antihyperglycemic treatment in patients with type 2 diabetes - when less is more. *Orv Hetil.* 2019;160(31):1207-1215. doi: 10.1556/650.2019.31488. Hungarian.
26. Wolfe J.R., Bryant A.M., Khoury J.A. Impact of an automated antibiotic time-out alert on the de-escalation of broad-spectrum antibiotics at a large community teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Aug 22:1-3. doi: 10.1017/ice.2019.197.
27. Petteys M.M., Kachur E., Pillinger K.E., He J., Copelan E.A., Shahid Z. Antimicrobial de-escalation in adult hematopoietic cell transplantation recipients with febrile neutropenia of unknown origin. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Aug 18:1078155219865303. doi: 10.1177/1078155219865303.
28. Bultas A.C., Bery A.I., Deal E.N., Hartmann A.P., Richter S.K., Call W.B. Predictors of Treatment Failure Following De-escalation to a Fluoroquinolone in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Ann Pharmacother.* 2019 Jul 26:1060028019867114. doi: 10.1177/1060028019867114.
29. Byoung Soo K., Sang Ho C., Younsuck K., Jin-Won H., Sang-Bum H., Chae-Man L. Safety of antimicrobial de-escalation for culture-negative severe pneumonia. *J Crit Care.* 2019;54:14-19. doi: 10.1016/j.jccr.2019.06.026.
30. Cavallari L.H., Lee C.R. A case for genotype-guided de-escalation of antiplatelet therapy after percutaneous coronary angioplasty. *Future Cardiol.* 2019;15(4):251-254. doi: 10.2217/fca-2019-0017.

References

1. Kashtalap 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). *Medicinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(12):82-88. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88.
2. *Healthcare in Russia. 2017: statistical collection.* (In Russ.). Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm.
3. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;(4):4-9. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1876>.
4. Maruccci R., Patti G., Calabrò P., Gori A.M., Grossi G., Cirillo P., Pengo V., Gresele P., Pignatelli P., Antonucci E., di Mario C., Valente S., Palareti G. Antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: Real-world data from the START-Antiplatelet Italian Registry. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219676. doi: 10.1371/journal.pone.0219676.
5. Smolina K., Wright F.L., Rayner M., Goldacre M.G. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes.* 2012;5:532-540. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N.; 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Ehrlich A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. on behalf of all participants of the RECORD-3 registry. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 Registry data). *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex issues of cardiovascular diseases.* 2016;(2): 75-82. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2016-2-75-82.
8. Morrow D.A., Wiviott S.D., White H.D., Nicolau J.C., Bramucci E., Murphy S.A., Bonaca M.P., Ruff C.T., Scirica B.M., McCabe C.H., Antman E.M., Braunwald E. Effect of the Novel Thienopyridine Prasugrel Compared With Clopidogrel on Spontaneous and Procedural Myocardial Infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. An Application of the Classification System From the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2009;119:2758-2764. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833665.
9. Steg P.G., James S., Harrington R.A., Ardissino D., Becker R.C., Cannon C.P., Emanuelsson H., Finkelstein A., Husted S., Katus H., Kilhamn J., Olofsson S., Storey R.F., Weaver W.D., Wallentin L.; for the PLATO Study Group. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention. A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation.* 2010;122:2131-2141. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.
10. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. On Behalf Of Record-Participants. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD-3. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya.* 2016;56(4):16-24. (In Russ.) doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.
11. Sedykh D.Yu., Gorbunova E.V., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Factors associated with the risk of death and hospitalization in recurrent myocardial infarction. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology.* 2017;11(2):98-108. (In Russ.) doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108.
12. 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 PROGNOS IBS register (part 2). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(5):494-499. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21561195>.
13. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., Magnani G., Bansilal S., Fish M.P., Im K., Bengtsson O., Oude Ophuis T., Budaj A., Theroux P., Ruda M., Hamm C., Goto S., Spinar J., Nicolau J.C., Kiss R.G., Murphy S.A., Wiviott S.D., Held P., Braunwald E., Sabatine M.S.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
14. Zettler M.E., Peterson E.D., McCoy L.A., Efron M.B., Anstrom K.J., Henry T.D., Baker B.A., Messenger J.C., Cohen D.J., Wang T.X.; TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J.* 2017;183:62-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.10.006.
15. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
16. Winter M.P., von Lewinski D., Wallner M., Prüller F., Kolesnik E., Hengstenberg C., Siller-Matula J.M. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: the ATLANTIS - SWITCH study. *Sci Rep.* 2019;9(1):8194. doi: 10.1038/s41598-019-44673-7.
17. Yakovlev A.N. Possibility of replacing one antiaggregant to another. *Medicinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(5):54-56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-54-56.
18. Angiolillo D.J., Rolini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017;136:1955-1975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
19. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W., Defarges S., Bassez C., Bonnet G., Fourcade L., Mouret J.P., Lambert M., Verdier V., Morange P.E., Alessi M.C., Bonnet J.L. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3070-3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
20. Deharo P., Quilici J., Camoin-Jau L., Johnson T.W., Bassez C., Bonnet G., Fernandez M., Ibrahim M., Suchon P., Verdier V., Fourcade L., Morange P.E., Bonnet J.L., Alessi M.C., Cuisset T. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2017;10(24):2560-2570. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.044.
21. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T., Orban M., Hadamitzky M., Merkely B., Kiss R.G., Komócsi A., Dézsi C.A., Holdt L., Felix S.B., Parma R., Klotpotowski M., Schwinger R.H.G., Rieber J., Huber K., Neumann F.J., Koltowski L., Mehilli J., Huczek Z., Massberg S.; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10104):1747-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.

22. Shapiro C.L. De-escalation yes, but not at the expense of efficacy: in defense of better treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:25. doi: 10.1038/s41523-019-0120-z.
23. Lake D., Seidman A.D. Adjuvant chemotherapy for node negative, high Recurrence Score™ breast cancer: in defense of de-escalation. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Aug 12;5:24. doi: 10.1038/s41523-019-0119-5.
24. Israel A., Jurdi K.E., Rubin D.T. Treatment De-Escalation in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(6):335-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391803>.
25. Jermendy G. De-escalation of antihyperglycemic treatment in patients with type 2 diabetes - when less is more. *Orv Hetil*. 2019;160(31):1207-1215. doi: 10.1556/650.2019.31488. Hungarian.
26. Wolfe J.R., Bryant A.M., Khoury J.A. Impact of an automated antibiotic time-out alert on the de-escalation of broad-spectrum antibiotics at a large community teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Aug 22:1-3. doi: 10.1017/ice.2019.197.
27. Petteys M.M., Kachur E., Pillinger K.E., He J., Copelan E.A., Shahid Z. Antimicrobial de-escalation in adult hematopoietic cell transplantation recipients with febrile neutropenia of unknown origin. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Aug 18:1078155219865303. doi: 10.1177/1078155219865303.
28. Bultas A.C., Bery A.I., Deal E.N., Hartmann A.P., Richter S.K., Call W.B. Predictors of Treatment Failure Following De-escalation to a Fluoroquinolone in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2019 Jul 26:1060028019867114. doi: 10.1177/1060028019867114.
29. Byoung Soo K., Sang Ho C., Younsuck K., Jin-Won H., Sang-Bum H., Chae-Man L. Safety of antimicrobial de-escalation for culture-negative severe pneumonia. *J Crit Care*. 2019;54:14-19. doi: 10.1016/j.jcrr.2019.06.026.
30. Cavallari L.H., Lee C.R. A case for genotype-guided de-escalation of antiplatelet therapy after percutaneous coronary angioplasty. *Future Cardiol*. 2019;15(4):251-254. doi: 10.2217/fca-2019-0017.

Информация об авторах:

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; e-mail: v_kash@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: Olb61@mail.ru

Information about the authors:

Vasily V. Kashtalap, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Federal State Budgetary Research Institution «Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»; 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; Associate Professor, Chair for Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilova Ul., Kemerovo, 650056, Russia; e-mail: v_kash@mail.ru

Olga L. Barbarash, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Director, Federal State Budgetary Research Institution «Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; Head of Chair for Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; 22a, Voroshilova Ul., Kemerovo, 650056, Russia; e-mail: Olb61@mail.ru

НОВОСТИ

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ ПРЕДОТВРАЩАЕТ РЕЦИДИВЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Как утверждают австралийские исследователи, физическая нагрузка в лечении фибрилляции предсердий снижает риск срыва ритма. В долгосрочной перспективе у пациентов с избыточным весом риск рецидива продолжает уменьшаться по мере увеличения активности нагрузки, что было опубликовано в *Journal of the American College of Cardiology*. В исследовании участвовали пациенты с ФП и избыточным весом (ИМТ 27 или выше). Анализировались результаты 308 участников из групп с низким, умеренным и высоким уровнем кардиореспираторной нагрузки. Затем пациенты наблюдались четыре года с целью оценки влияния уровня физической активности на частоту рецидивов аритмии. Также пациентам было предложено участие в программах по потере веса.

После четырех лет наблюдения у пациентов из группы с высоким уровнем кардиореспираторной нагрузки гораздо реже наблюдались эпизоды ФП, чем в группах с низкой и умеренной активностью. У тех, кто повысил свой уровень переносимости физических нагрузок, отмечалась тенденция к дальнейшему снижению риска рецидивов аритмии. Пациенты также были разделены на четыре группы для определения зависимости риска развития рецидивов от степени уменьшения

веса и способности к физической нагрузке. Исследователи обнаружили, что повышение способности к физической нагрузке вместе с потерей лишнего веса в два раза уменьшает риск рецидива ФП. «Снижение избыточного веса важно для пациентов с болезнями сердца, особенно при аритмии, однако наше исследование также указывает на пользу физической активности, – говорит ведущий автор исследования Прашантан Сандерс (Prashanthan Sanders, Ph.D.), бакалавр медицинских наук и директор Центра нарушений сердечного ритма при австралийском Университете Аделаиды. – В идеальной тактике лечения должны присутствовать оба этих компонента». «В этом исследовании впервые демонстрируется связь между способностью к физической нагрузке и уменьшением риска рецидива ФП», – отмечает в комментарии к статье доктор Пол Томпсон (Paul D. Thompson), член Американской коллегии кардиологов и заведующий отделением кардиологии в Хартфордской больнице (Hartford Hospital). Тем не менее, пока не получены дополнительные данные, однозначно подтверждающие пользу высокого уровня физической активности при аритмии, клиницисты рекомендуют пациентам с ФП умеренные нагрузки.



Ассоциации генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста

Л.И. Кудрявцева¹, ORCID: 0000-0002-2488-2517, e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Е.В. Филиппов², ORCID: 0000-0002-7688-7176, e-mail: dr.philippov@gmail.com

¹ Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

Резюме

Учитывая значительный рост частоты фибрилляции предсердий (ФП) у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих подтвержденную ишемическую болезнь сердца (ИБС), изучение связи между полиморфизмами, ответственными за функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и наличием этого заболевания становится актуальным. **Цель исследования.** Изучить генетический полиморфизм гена CYP11B2 у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца, а также выявить роль альдостеронсинтазы в развитии ФП у этой категории больных. **Материалы и методы.** В исследование было включено 140 пациентов обоего пола (54,3% – мужчины) в возрасте старше 60 лет с подтвержденной ИБС и любой формой ФП (последний эпизод не позже 12 месяцев от момента включения в исследование). В подисследовании полиморфизмов альдостеронсинтазы согласилось участвовать 84 пациента. Группу контроля составили 34 пациента, не имеющих на момент обследования диагностированных неинфекционных заболеваний. Обе группы были сравнимы по половозрастным характеристикам. **Результаты исследования.** Сравнительная оценка распределения генотипов и аллелей – C344/T гена альдостеронсинтазы среди пациентов с ФП + ИБС и относительно здоровых лиц выявила, что в первой группе у большинства пациентов имелся генотип CYP11B2 T/T – в 38,1% случаев, частота встречаемости которого выше, чем у пациентов группы сравнения, – 14,7% (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$). Частота обнаружения генотипов CYP11B2 C/T и CYP11B2 C/C существенно не различалась в сравниваемых группах. В группе с ФП + ИБС достоверно чаще встречалась аллель T (53,6% против 35,3%; $p < 0,05$), в то время как частота встречаемости аллели C была значимо выше в группе относительно здоровых лиц (64,3% против 47,1%; $p < 0,05$). **Заключение.** ФП у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста ассоциирована с наличием у них генотипа CYP11B2 T/T (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$) и не связана с эхокардиографическими параметрами миокарда, включая размеры ЛП.

Ключевые слова: альдостеронсинтаза (CYP11B2), фибрилляция предсердий, пожилой возраст, эндотелиальная дисфункция, РААС

Для цитирования: Кудрявцева Л.И., Филиппов Е.В. Ассоциации генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. *Медицинский совет.* 2019;(16):68-71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-68-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Associations of aldosterone synthase gene polymorphism and atrial fibrillation affected by coronary heart disease in elderly and senile patients

Larisa I. Kudryavtseva¹, ORCID: 0000-0002-2488-2517, e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Evgeny V. Filippov², ORCID: 0000-0002-7688-7176, e-mail: dr.philippov@gmail.com

¹ City Clinical Hospital No 31 of Moscow Department of Health; 42, Lobachevskogo St., Moscow, 119415, Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 96, Stroikova St., Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Given the significant increase in the frequency of atrial fibrillation (AF) in elderly and senile patients with confirmed coronary heart disease (CHD), the study of the relationship between the polymorphisms responsible for the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system and the presence of this disease becomes relevant. **Purpose of the study.** To study the genetic polymorphism of the CYP11B2 gene in elderly patients with ischemic heart disease, as well as to identify the role of aldosterone synthetase in the development of AF in this category of patients. **Materials and methods.** The study included 140 patients of both sexes (54,3% – men), over the age of 60 years, with confirmed coronary artery disease and any form of AF (the last episode no later than 12 months from the date of inclusion in the study). 84 patients agreed to participate in the study of aldosterone synthase polymorphisms. The

control group consisted of 34 patients who had no diagnosed non-infectious diseases at the time of the survey. Both groups were comparable in age and sex characteristics. **Results.** Comparative evaluation of the distribution of genotypes and alleles – C344/T of the aldosterone synthase gene among patients with AF+CHD and relatively healthy individuals revealed that in the first group, most patients had the CYP11B2 T/T genotype in 38,1% of cases, the incidence was higher, than in patients of the comparison group – 14,7% (OR = 3.44, CI 1.07-11.07, p = 0.038). The frequency of detection of genotypes of CYP11B2 C/T and CYP11B2 C/C did not significantly differ in the compared groups. In the group with AF+CHD, the T allele was significantly more common (53,6% vs. 35,3%; p<0,05), while the frequency of occurrence of allele C was significantly higher in the group of relatively healthy individuals (64,3% vs. 47,1%; p<0,05). **Conclusion.** AF in elderly and senile patients with CHD is associated with the presence of CYP11B2 T/T genotype (OR = 3,44, DI 1,07–11,07, p = 0,038) and is not associated with myocardial echocardiographic parameters, including the size of left atrium.

Keywords: aldosterone synthase (CYP11B2), atrial fibrillation, advanced age, endothelial dysfunction, RAAS

For citation: Kudryavtseva L.I., Filippov E.V. Associations of aldosterone synthase gene polymorphism and atrial fibrillation affected by coronary heart disease in elderly and senile patients. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(16):68-71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-68-71.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные заболевания и старение характеризуются ремоделированием сосудов и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), в патогенезе которой ключевую роль играет увеличение скорости апоптоза, снижение регенеративной способности эндотелия и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ремоделирование сосудов вследствие этих причин приводит к реактивной продукции соединений кислорода с воспалением сосудистой стенки [1].

Хотя эндотелий имеет ряд важных функций, термин «ЭД» обычно используется для описания нарушения его сосудорасширяющей способности. ЭД часто предшествует развитию артериальной гипертензии, что в настоящее время остается дискуссионным вопросом [2]. Исследования последних лет посвящены изучению механизмов дисфункции эндотелия, его прогностической значимости и методам фармакологической коррекции описанных процессов при различной кардиоваскулярной патологии [2, 3]. Ряд исследований продемонстрировал роль ЭД и ее тесную связь с развитием ИБС [1, 2].

Важную роль в развитии ЭД играет РААС [4, 5]. Одним из ее компонентов, приводящим к ЭД, является альдостеронсинтаза (CYP11B2) – ключевой фермент для синтеза минералокортикоида альдостерона, выделяемого секреторными клетками в адреналовой зоне надпочечников [6]. Альдостерон играет важную регулируемую роль в водно-солевом обмене и натриево-калиевом балансе, которые ассоциируются с развитием ряда ССЗ [3].

Эти же механизмы играют важную роль в развитии фиброза предсердий, который ассоциируется с фибрилляцией предсердий (ФП) [3–5, 7]. Orenes-Piñero E. с соавт. было показано, что полиморфизм CYP11B2 является независимым предиктором развития ФП у кардиоваскулярных пациентов. Кроме того, высокий уровень альдостерона в сыворотке крови может являться критерием, определяющим риск развития фиброза и ремоделирования сердца [7]. Это подчеркивает роль несаркомерных

генов в фенотипической гетерогенности кардиоваскулярной патологии.

Учитывая тот факт, что частота ИБС и фибрилляции предсердий значительно увеличивается в пожилом и старческом возрасте, исследование полиморфизмов альдостеронсинтазы в этой группе является важным для определения прогноза.

Цель исследования: изучить взаимосвязь генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с ФП у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 140 пациентов обоего пола (54,3% – мужчины) в возрасте старше 60 лет с подтвержденной ИБС: стенокардией напряжения ФК 2, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 1–2 ФК и любой формой ФП (последний эпизод не позже 12 месяцев от момента включения в исследование).

В подисследовании полиморфизмов альдостеронсинтазы согласилось участвовать 84 пациента. Группу контроля составили 34 пациента, не имеющих на момент обследования диагностированных неинфекционных заболеваний. Обе группы были сравнимы по половозрастным характеристикам.

Все пациенты подписали информационный листок и информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.12.2012 N1177н. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и требованиями Всемирной медицинской ассоциации [8].

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 60 до 89 лет, ИБС, стабильная стенокардия II функционального класса, ХСН I-IIA стадии, I-II функционального класса, пароксизмальная и постоянная форма ФП, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст моложе 60 лет и старше 89 лет, клинически выраженный атеросклероз, наличие синдрома слабости синусового узла, размер левого предсердия более 52 мм и недостаточность митрального клапана более 2-й степени по данным трансэхокардиальной ЭхоКГ,

поражение клапанного аппарата, дилатационная кардиомиопатия, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадии, гипертиреоз, сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузные заболевания соединительной ткани, алкоголизм, психические и гематологические заболевания.

Клиническое обследование было направлено на изучение состояния кардиального статуса пациентов (по балльной системе, предложенной Rutherford в 1997 г.) и включало, помимо традиционного опроса жалоб и сбора анамнеза, данные инструментальных методов обследования (ЭКГ, в том числе суточное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию) [9].

Генетическое исследование включало определение полиморфизма гена альдостеронсинтазы (-С344/Т СYP11B2) с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве исследуемого материала использовали цельную венозную кровь. Забор материала проводился в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводилось набором реагентов «Нуклеосорб» в комплектации В, предназначенной для выделения геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови. Уровень альдостеронсинтазы в плазме определяли с применением набора Human Cytochrome P450 11B2 при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программы SPSS 18.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму -С344/Т гена СYP11B2 показал, что из общей выборки 84 пациентов 36,9% имели генотип С/С, 35,7% – генотип Т/С, 27,4% – генотип Т/Т. Аллель Т встречалась в 45,2%, аллель С – в 54,8% случаев (табл. 1).

● **Таблица 1.** Распределение генотипов и аллелей -С344/Т полиморфного гена 11B2 в группе пациентов с ФП + ИБС пожилого и старческого возраста

● **Table 1.** Distribution of genotypes and alleles -С344/Т polymorphism of 11B2 gene in the group of elderly and senile patients with AF + CHD

Аллели, n (%)		Генотип, n (%)		
Т	С	С/С	Т/С	Т/Т
38 (45,2%)	46 (54,8%)	31 (36,9%)	30 (35,7%)	23 (27,4%)

Сравнительная оценка распределения генотипов и аллелей -С344/Т гена альдостеронсинтазы среди пациентов с ФП + ИБС и относительно здоровых лиц выявила, что в первой группе у большинства пациентов имелся генотип СYP11B2 Т/Т – в 38,1% случаев, частота встречаемости которого выше, чем у пациентов группы сравнения, – 14,7% (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$). Частота

обнаружения генотипов СYP11B2 С/Т и СYP11B2 С/С существенно не различалась в сравниваемых группах. В группе с ФП + ИБС достоверно чаще встречалась аллель Т (53,6% против 35,3%; $p < 0,05$), в то время как частота встречаемости аллели С была значимо выше в группе относительно здоровых лиц (64,3% против 47,1%; $p < 0,05$).

В зависимости от генотипа все пациенты с ФП ($n = 45$) были разделены на 3 подгруппы, характеристика которых представлена в таблице 2. Как видно, значимых различий между группами по полу, возрасту, АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) не выявлено.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов с ФП + ИБС в зависимости от генотипа

● **Table 2.** Characteristics of patients with AF + CHD depending on the genotype

Параметры	Генотип С/С (n = 31)	Генотип Т/С (n = 30)	Генотип Т/Т (n = 23)	p
Возраст, лет	62	64	65	>0,05
Возраст начала ФП, лет	61	62	62	>0,05
Пол (м), n (%)	24 (78,6%)	26 (85,7%)	19 (82,4%)	>0,05
АГ (%)				
АГ, n (%)	26 (83,8%)	19 (63,3%)	16 (69,6%)	>0,05
ИБС, n (%)				
Нет ИБС, n (%)	6 (19,4%)	6 (20,0%)	5 (21,7%)	>0,05
СН	ФК 1, n (%)	2 (6,5%)	0	>0,05
	ФК 2, n (%)	4 (12,9%)	2 (6,7%)	>0,05
ХСН (ФК 1 по NYHA), n (%)	2 (6,5%)	8 (26,7%)	4 (17,4%)	>0,05

Анализ полиморфизма С344/Т гена СYP11B2 в зависимости от основных эхокардиографических параметров, в том числе и от размера левого предсердия (ЛП), не выявил значимых различий между подгруппами пациентов с ФП + ИБС пожилого и старческого возраста (С/С, Т/С, Т/Т), что, вероятно, объясняется разной частотой пароксизмов и давностью ФП.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм -С344/Т гена альдостеронсинтазы может быть связан с наличием ФП у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих подтвержденную ИБС. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа Т/Т и аллели Т гена -С344/Т СYP11B2 у пациентов с ФП + ИБС по сравнению с лицами контрольной группы.

В настоящее время существует фундаментальный пробел в понимании патофизиологии ФП [1]. Большая часть нашего современного понимания генетических детерминант ФП была получена в результате исследований, выполненных в основном при участии европейцев. Несмотря на множество факторов риска, способствующих развитию ФП, установлено, что представители неевропейских наций менее подвержены развитию ФП. Возможно, основная роль в этом принадлежит именно полиморфизму генов [6, 10–13]. Однако в отечественной литературе встречаются лишь немногочисленные исследования, посвященные изучению

влияния генетического полиморфизма на развитие ФП [14]. В нашем исследовании установлено, что уровень альдостеронсинтазы плазмы связан с ФП и генотипом Т/Т полиморфного -С344/Т гена альдостеронсинтазы. Достоверной взаимосвязи данных показателей с возрастом, полом, размерами ЛП и другими ЭхоКГ-показателями, а также частотой эпизодов, давностью ФП и общим количеством рецидивов ФП не выявлено. Следует отметить, что требуются дополнительные исследования для создания прогностической модели развития ФП у лиц пожилого и старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФП у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста ассоциирована с наличием у них генотипа СYP11B2 Т/Т (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$) и не связана с эхокардиографическими параметрами миокарда, включая размеры ЛП.

Поступила / Received 20.03.2019
Отрецензирована / Review 20.04.2019
Принята в печать / Accepted 15.05.2019

Список литературы / References

- Abdel Hamid M., Bakhom S.W., Sharaf Y., Sabry D., El-Gengehe A.T., Abdel-Latif A. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Function Predict Major Adverse Cardiac Events and Early Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol.* 2016 Feb;29(1):89-98. doi: 10.1111/joic.12269.
- Mordi I., Mordi N., Delles C., Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens.* 2016 Aug;34(8):1464-72. doi: 10.1097/HJH.0000000000000965.
- Messerli F.H., Makani H., Benjo A., Romero J., Alviar C., Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;(57):590–600. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.053.
- Yan G., Wang Y. Association of CYP11B2 gene polymorphism with ischemic stroke in the north Chinese Han population. *Neurol India.* 2012;(60):504–509. doi: 10.4103/0028-3886.103196.
- Bzoma B., Debska-Slizieñ A., Dudziak M., Raczynska K., Slizieñ W., Brylowska A., Rutkowski B. Genetic predisposition to systemic complications of arterial hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Pol Merkur Lekarski.* 2008 Sep;25(147):209-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Genetic+predisposition+to+systemic+complications+of+arterial+hypertension+in+maintenance+haemodialysis+patients>.
- Lu W.H., Bayike M., Liu J.W., Wang S., Xie X., Yang Y.C., Liu F., Li N., Liu Z.Q., He P.Y., Muhuyati. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) -344C/T polymorphism and atrial fibrillation among Han and Kazak residents of the Xinjiang region. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Apr 15;8(4):5513-9. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association+between+aldosterone+synthase+\(CYP11B2\)+-344C%2F+polymorphism+and+atrial+fibrillation+among+Han+and+Kazak+residents+of+the+Xinjiang+region](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association+between+aldosterone+synthase+(CYP11B2)+-344C%2F+polymorphism+and+atrial+fibrillation+among+Han+and+Kazak+residents+of+the+Xinjiang+region).
- Orenes-Piñero E., Hernández-Romero D., Romero-Aniorte A.I., Martínez M., García-Honrubia A., Caballero L., Garrigos-Gómez N., Andreu-Cayuelas J.M., González J., Feliu E., Climent V., Nicolás-Ruiz F., De La Morena G., Valdés M., Lip G.Y., Marín F. Prognostic value of two polymorphisms in non-sarcomeric genes for the development of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *QJM.* 2014;107(8):613-21. doi: 10.1093/qjmed/hcu046.
- Электронный ресурс: Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/journals/mjmp/2000/4/r4-00-20.htm>. Electronic Resource: Helsinki Declaration of the World Medical Association. (In Russ) Available at: <https://www.mediasphera.ru/journals/mjmp/2000/4/r4-00-20.htm>. Date of latest renewal: August 24, 2018.
- Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M., Ahn S., Jones D.N. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-538. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4.
- Dewland T.A., Olgin J.E., Vittinghoff E., Marcus G.M. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation.* 2013;128(23):2470-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449.
- Keenan N.L., Rosendorf K.A. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of hypertension and controlled hypertension – United States, 2005–2008. *MMWR Suppl.* 2011;60(1):94-7. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/pre-view/mmwrhtml/su6001a21.htm>.
- Lubitz S.A., Lunetta K.L., Lin H., Arking D.E., Trompet S., Li G., Krijthe B.P., Chasman D.I., Barnard J., Kleber M.E., Dörr M., Ozaki K., Smith A.V., Müller-Nurasyid M., Walter S., Agarwal S.K., Bis J.C., Brody J.A., Chen L.Y., Everett B.M., Ford I., Franco O.H., Harris T.B., Hofman A., Käbb S., Mahida S., Kathiresan S., Kubo M., Launer L.J., MacFarlane P.W., Magnani J.W., McKnight B., McManus D.D., Peters A., Psaty B.M., Rose L.M., Rotter J.I., Silbernagel G., Smith J.D., Sotoodehnia N., Stott D.J., Taylor K.D., Tomaschitz A., Tsunoda T., Uitterlinden A.G., Van Wagoner D.R., Völker U., Völzke H., Murabito J.M., Sinner M.F., Gudnason V., Felix S.B., März W., Chung M., Albert C.M., Stricker B.H., Tanaka T., Heckbert S.R., Jukema J.W., Alonso A., Benjamin E.J., Ellinor P.T. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1200–10. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.015
- Chalazan B., Mol D., Sridhar A., Alzahrani Z., Darbar S.D., Ornelas-Loredo A., Farooqui A., Argos M., Daviglus M.L., Konda S., Rehman J., Darbar D. Genetic modulation of atrial fibrillation risk in a Hispanic/Latino cohort. *PLoS One.* 2018 Apr 6;13(4):e0194480. doi: 10.1371/journal.pone.0194480.
- Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2012;10(2):16–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17839377>. Savinkova E.A., Zavarin V.V., Mazur E.S. Genetic polymorphism pathogenesis of hypertension and left ventricular hypertrophy. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Upper Volga Medical Journal.* 2012;10(2):16–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17839377>.

Информация об авторах:

Кудрявцева Лариса Игоревна, врач-кардиолог кардиологического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы»; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42; e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Филиппов Евгений Владимирович, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Information about the authors:

Larisa I. Kudryavtseva, Cardiologist, Cardiac Recovery Unit, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital No 31 of Moscow Department of Health»; 42, Lobachevskogo St., Moscow, 119415, Russia; e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Evgeny V. Filippov, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair for Hospital Therapy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov Ryzan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 96, Stroikova St., Ryzan, 390026, Russia; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория

И.В. Счастливцев✉, ORCID: 0000-0002-1306-1502, e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

К.В. Лобастов, ORCID: 0000-0002-5358-7218, e-mail: lobastov_kv@mail.ru

С.Н. Цаплин, ORCID: 0000-0003-1567-1328, e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

Д.С. Мкртычев, ORCID: 0000-0001-8916-3671, e-mail: david_97@mail.ru

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

Резюме

На протяжении многих лет не существовало модели, способной объяснить сложные процессы взаимодействия различных факторов свертывания крови, приводящих к остановке кровотечения. Одной из самых успешных моделей, способных частично отразить механизмы гемостаза, долгое время была каскадная теория. Каскадная модель прекрасно объясняет процессы, происходящие во время свертывания *in vitro*, но оказалась полностью несостоятельной в попытках оценить процессы, происходящие *in vivo*. Существенным недостатком каскадной модели является невозможность проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности тканевой фактор, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, поскольку данные условия невозможно имитировать. Пришедшая на смену каскадной клеточная теория уделяет внимание не только происходящему во время коагуляции взаимодействию плазменных факторов свертывания, но и учитывает роль тромбоцитов как важных участников процессов свертывания. В ее основе – четырехступенчатый каскад реакций, включающий в себя следующие стадии: инициация, амплификация, пропация, терминация.

Клеточная теория гемостаза способна отразить сложный процесс взаимодействия всех звеньев гемостаза, способна ответить на вопросы, связанные с проблемами у пациентов с нарушениями свертывающей системы. Клеточная теория гемостаза позволяет более точно отразить процессы гемостаза *in vivo* и правильно интерпретировать результаты тестов и патофизиологические механизмы нарушений свертывающей системы. Применяемые для оценки системы гемостаза глобальные тесты (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) обладают большей комплиментарностью с клеточной теорией гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, клеточная теория, каскадная теория, антикоагулянт, факторы свертывания, тромбоцит

Для цитирования: Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет*. 2019;(16):72-77. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern view on hemostasis system: cell theory

Ilya V. Schastlivtsev✉, ORCID: 0000-0002-1306-1502, e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

Kirill V. Lobastov, ORCID: 0000-0002-5358-7218, e-mail: lobastov_kv@mail.ru

Sergey N. Tsaplin, ORCID: 0000-0003-1567-1328, e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

David S. Mkrtychev, ORCID: 0000-0001-8916-3671, e-mail: david_97@mail.ru

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

Abstract

For many years, there has been no model capable of explaining the complex processes of interaction between various blood-clotting factors leading to a stop of bleeding. One of the most successful models able to partially reflect the mechanisms of hemostasis for a long time was the cascade theory. The cascade model perfectly explains the processes occurring during coagulation *in vitro*, but was completely inadequate in attempts to evaluate the processes occurring *in vivo*. A significant drawback of the cascade model is the impossibility to trace the interaction of cells carrying the tissue factor, platelets and plasma coagulation factors on their surface, since these conditions cannot be imitated. The cell theory, which has replaced the cascade theory, pays attention not only to the interaction of plasma coagulation factors, but also takes into account the role of platelets as important participants of coagulation processes. It is based on a four-stage reaction cascade that includes the following stages: initiation, amplification, propagation, and termination.

The cell theory of hemostasis is able to reflect the complex process of interaction of all the links of hemostasis and answer questions related to the problems in patients with disorders of the coagulation system. The cell theory of hemostasis allows to reflect more precisely the processes of hemostasis *in vivo* and to interpret correctly the results of tests and pathophysiological mechanisms of disorders of the coagulation system. Global tests (thrombin generation assay, thromboelastography, thrombodynamics) used for hemostasis system evaluation are more complimentary with cell theory of hemostasis.

Keywords: hemostasis, cell theory, cascade theory, anticoagulant, coagulation factors, platelet

For citation: Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):72-77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.

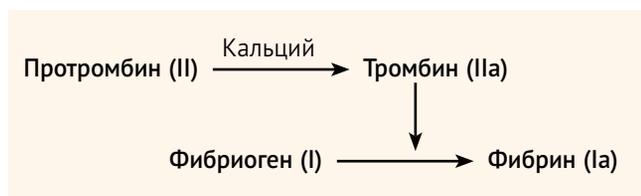
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Во времена Аристотеля, Гиппократ и Галена считалось, что кровотечение останавливается вследствие соприкосновения крови с воздухом. Это объяснялось тем, что кровь остывает вне сосудистого пространства, а снижение температуры, предположительно, приводит к свертыванию [1].

В 1905 г. П. Моравиц представил миру 4-факторную («классическую») модель гемостаза, в которой кальций служил катализатором реакции превращения протромбина в тромбин (рис. 1) [2]. Тромбин, в свою очередь, уже выступал ключом к реакции превращения фибриногена в фибрин. Однако данная теория не могла объяснить, почему у пациентов с нормальным уровнем вышеупомянутых факторов развивались кровотечения.

- **Рисунок 1.** Классическая теория гемостаза
- **Figure 1.** Classic theory of hemostasis



КАСКАДНАЯ МОДЕЛЬ ГЕМОСТАЗА

Каскадная теория гемостаза (рис. 2), предложенная в 1964 г. Р.Г. Макфарлейн, Э.У. Дэви и О. Ратнофф, хорошо известна [3, 4]. Более пятидесяти лет она применялась как основная модель гемостаза. Каскадная модель включает в себя внутренний путь, активируемый компонентами, которые можно обнаружить во внутрисосудистом пространстве, внешний путь, названный так, поскольку запускается элементами, в норме отсутствующими во внутрисосудистом пространстве, и, наконец, общий путь коагуляции, в который объединяются внешний и внутренний пути.

Внешний путь

Для активации внешнего пути свертывания требуется тканевой фактор (TF), расположенный в субэндотелиальном слое. Возможность взаимодействия субэндотелиального слоя с кровью возникает только при травматизации стенки сосуда [5]. Данный путь инициируется при контакте VII фактора с TF, что приводит к активации данного фактора и образованию комплекса VIIa-TF. Образованный комплекс VIIa-TF способен активировать IX и X факторы. В свою очередь, IXa-фактор вместе с Va образуют протеолитический комплекс, участвующий в реакции превращения протромбина в тромбин, что в дальнейшем приведет к образованию фибринового сгустка.

Внутренний путь

Внутренний путь активируется при контакте XII фактора с коллагеном, что инициирует активацию данного фактора и образование белковых комплексов, включаю-

щих в себя калликреин и высокомолекулярный кининоген (белок, участвующий в активации XII фактора). Далее друг за другом активируются XI, а затем IX факторы свертывания. Активированный IX фактор способен образовывать комплекс с VIII фактором, что в дальнейшем способствует активации X фактора [2].

Общий путь

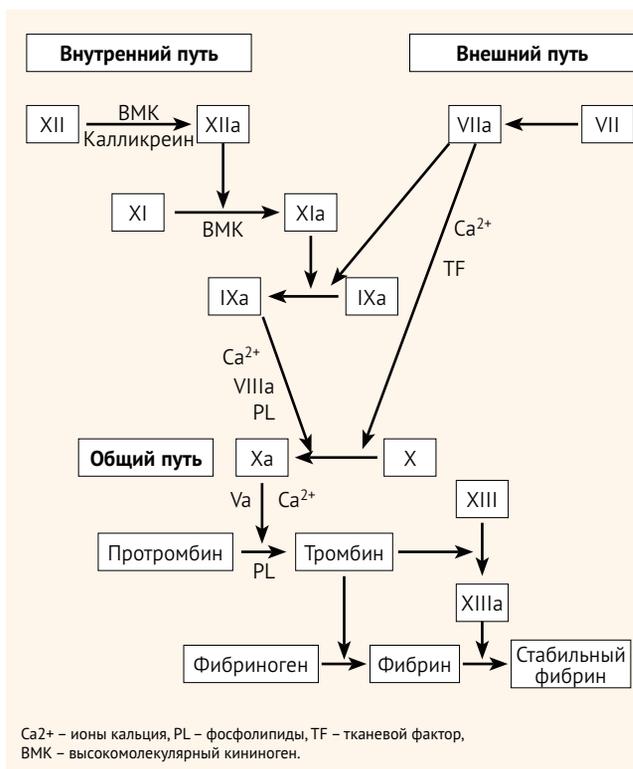
Общий путь протекает посредством образования протромбиназного комплекса (состоящего из факторов Xa, Va, кальция и фосфолипидов), осуществляющего частичный протеолиз протромбина (II фактор), тем самым превращая его в тромбин [5]. В последующем под действием тромбина происходит трансформация фибриногена в фибрин.

Каскадная модель гемостаза, включающая в себя внешний и внутренний, а также общий путь, прекрасно объясняет процессы, происходящие *in vitro*, однако она не может объяснить механизмы возникновения патологий системы свертывания, когда речь заходит о коагуляции *in vivo*. К настоящему моменту накопились аргументы, ставящие под сомнение каскадную теорию гемостаза [2].

Во-первых: дефицит XII фактора удлинит аЧТВ (лабораторный показатель, отражающий состояние внутреннего пути свертывания), что, казалось бы, должно приводить к развитию кровотечений. Однако у пациентов с низкими значениями XII фактора кровотечения не возникают [6, 7].

Во-вторых, низкое количество высокомолекулярных кининогенов и прекалликреина подразумевает возникновение спонтанных кровотечений, чего в реальной практике не происходит [2].

- **Рисунок 2.** Каскадная теория гемостаза
- **Figure 2.** Cascade theory of hemostasis



Попытка объяснить отсутствие кровотечений при дефиците XII фактора, высокомолекулярных кининогенов и прекалликреина компенсацией свертывающей системы за счет работы внешнего пути гемостаза опровергается развитием кровотечений при недостатке других факторов свертывания.

В-третьих, при гемофилии А внешний путь коагуляции не способен компенсировать низкое количество фактора VIII [7, 8].

В-четвертых, у пациентов с гемофилией В, характеризующейся дефицитом плазменного фактора свертывания IX, наблюдаются множественные кровотечения, хотя внешний путь свертывания не затронут [7, 8].

В-пятых, дефицит XI фактора, который встречается при гемофилии С, у некоторых пациентов проявляется умеренной кровоточивостью [9].

В шестых, как оказалось, отсутствие сбоя в работе внутреннего каскада не способно компенсировать дефицит факторов внешнего пути. Низкое содержание VII плазменного фактора вызывает кровотечения, несмотря на то, что внутренний путь коагуляции по-прежнему функционирует [9].

Таким образом, был сделан вывод о том, что внутренний и внешний пути гемостаза не способны независимо друг от друга завершить процесс коагуляции, а каскадная теория гемостаза не может отразить полную картину взаимодействия плазменных факторов свертывания в процессе свертывания крови и нуждается в пересмотре. Данное обстоятельство подтолкнуло к созданию клеточной теории гемостаза.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ ГЕМОСТАЗА

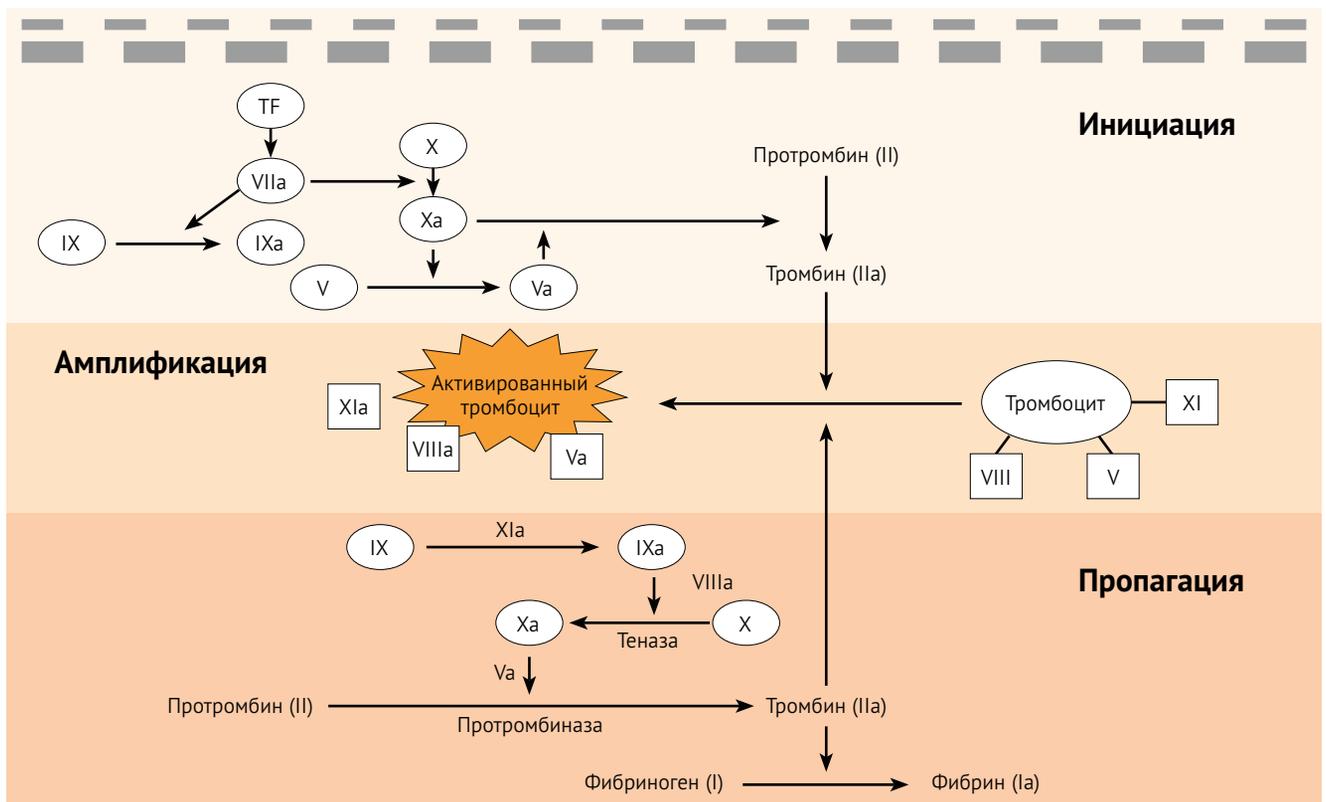
Основоположниками клеточной теории гемостаза (рис. 3) стали М. Хоффман и Д. Монро [2]. Нет однозначного мнения о том, сколько стадий включает в себя данная модель коагуляции, поскольку не все авторы включают в описание данной теории механизмы, препятствующие дальнейшему распространению процесса тромбообразования [2, 10, 11].

Изначально в 2001 г. М. Хоффман и Д. Монро, описывая клеточную теорию гемостаза, выделили три стадии, последняя из которых характеризовалась образованием фибринового сгустка. Однако авторы уже тогда описали механизмы, препятствующие тромбообразованию за пределами поврежденного участка, при этом не выделяя процессы торможения коагуляции в отдельную стадию. Но поскольку гемостаз – это система, функция которой заключается не только в остановке кровотечения, но и в сохранении жидкого состояния крови, некоторые авторы стали выделять процессы, ограничивающие реакцию тромбообразования, в отдельную стадию – терминацию [2, 10, 11].

В данном обзоре мы будем рассматривать 4-ступенчатый каскад реакций, включающий в себя следующие стадии:

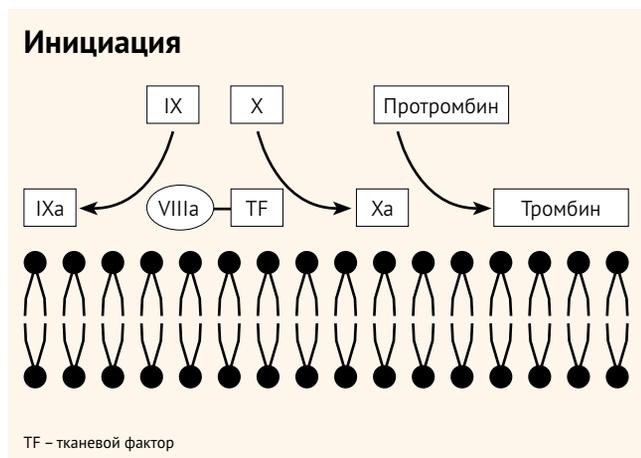
1. Инициацию.
2. Амплификацию.
3. Пропагацию.
4. Терминацию.

● **Рисунок 3.** Клеточная теория гемостаза
● **Figure 3.** Cellular hemostasis theory



Процесс коагуляции начинается с образования комплекса VII-TF (рис. 4). Тканевой фактор не присутствует во внутрисосудистом пространстве в норме, но синтезируется гладкомышечными клетками и фибробластами и присутствует на их мембране. Лейкоциты, эндотелиальные клетки и тромбоциты также содержат тканевой фактор [2].

● **Рисунок 4.** Фаза инициации
● **Figure 4.** Initiation phase



Этапы стадии инициации:

I. Связывание TF и фактора VII

При травматизации сосудистой стенки кровь контактирует с клетками, на мембране которых расположен TF, что позволяет VII фактору сформировать комплекс TF-VIIa-Ca²⁺ [2].

II. Активация IX и X факторов

Сформированный комплекс TF-VIIa-Ca²⁺ активирует IX и X факторы [5, 12]. При этом по механизму положительной обратной связи Xa стимулирует образование новых порций VIIa фактора. Xa-фактор способен на активацию фактора V, что позволяет образовать в дальнейшем комплекс Va-Xa-Ca²⁺.

III. Образование тромбина

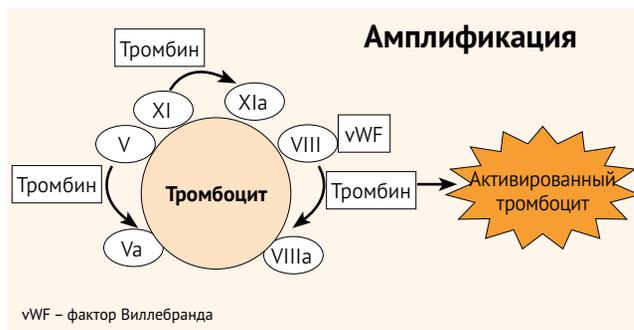
Комплекс Va-Xa-Ca²⁺ участвует в образовании небольших порций тромбина, последний играет важную роль в стадии амплификации.

На эндотелии постоянно присутствует ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), связывающий Xa-фактор, образуя, таким образом, комплекс TFPI-Xa, способный ингибировать TF-VIIa-Ca²⁺. Также стоит помнить об основном ингибиторе тромбина и многих активированных факторов, антитромбине III, который также препятствует чрезмерному образованию тромбина.

АМПЛИФИКАЦИЯ

Амплификация происходит непосредственно на поверхности тромбоцитов и включает в себя следующие процессы (рис. 5):

● **Рисунок 5.** Фаза амплификации
● **Figure 5.** Amplification phase



I. Активация тромбоцитов

Под влиянием тромбина происходит активация тромбоцитов и их адгезия на поврежденной поверхности сосуда. Данный процесс опосредован фактором Виллебранда. Активированные тромбоциты высвобождают в плазму крови серотонин, АДФ, фактор Виллебранда (vWF), фибриноген и другие факторы, способствующие процессу свертывания.

II. Активация факторов V, VIII и XI

Тромбин также активирует V, VIII, связанный с фактором Виллебранда, и XI факторы [13], расположенные непосредственно на мембране тромбоцитов, которые в дальнейшем участвуют в образовании теназных и протромбиназных комплексов.

Важно помнить, что VIII фактор находится в комплексе с фактором Виллебранда (vWF), который препятствует его разрушению [14]. Когда происходит активация VIII фактора, данный комплекс разрушается, позволяя vWF участвовать в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов.

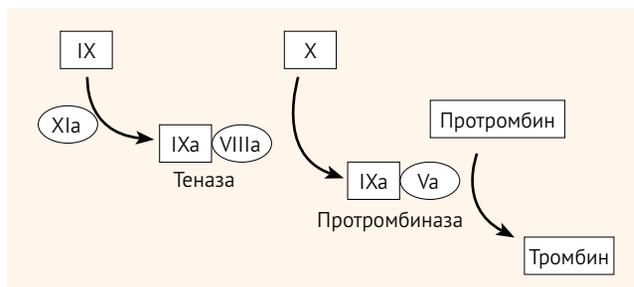
III. Образование теназы

VIIIa фактор при участии фосфолипидов и кальция образует комплекс с IXa-фактором. Образованный комплекс, также называемый *теназой*, способен активировать X фактор [15]. Под влиянием теназы скорость накопления Xa-фактора увеличивается в 50–100 раз.

IV. Образование протромбиназы и тромбина

После активации Xa-фактор, при участии фосфолипидов и кальция, способен образовать комплекс с Va фактором, также известный как *протромбиназа* [15]. Данный комплекс способен приводить к образованию огромного количества тромбина. Это явление получило название «*тромбиновый взрыв*» (рис. 6).

● **Рисунок 6.** Образование теназы и протромбиназы
● **Figure 6.** Tenase and prothrombinase formation



ПРОПАГАЦИЯ

Стадия пропагации включает в себя активацию IX фактора (уже под влиянием XIa-фактора) и дальнейшее образование теназного комплекса, что приводит к образованию новых порций протромбиназы, частичному протеолизису протромбина и, таким образом, образованию нового тромбина.

Этапы стадии пропагации:

I. Образование фибрина

Тромбин участвует в реакции активации фибриногена, способствуя его превращению в фибрин-мономер. Данный белок в дальнейшем образует фибриновый сгусток [16].

II. Образование XIIIa-фактора и фибринового сгустка

Под влиянием тромбина происходит активация XIII фактора (фибринстабилизирующего фактора), который способствует образованию изопептидных связей между цепями фибрина и повышению механической стабильности фибрина [16, 17]. Именно участие XIIIa-фактора повышает устойчивость фибринового сгустка к лизису.

ТЕРМИНАЦИЯ

Если бы в крови не присутствовали ингибиторы свертывающей системы, то тромбин, сформированный на поврежденной поверхности, мог бы привести к коагуляции в зоне здоровых тканей. Именно поэтому процессы свертывания находятся под тщательным контролем противосвертывающей системы, включающей в себя вышеупомянутые антитромбин III и TFPI, протеин С, его кофактор, протеин S. Данные факторы, которые еще называют естественными антикоагулянтами, участвуют в стадии терминации.

TFPI, помимо Ха-фактора, способен также связывать VIIa и TF, образуя четвертичный комплекс, способный инактивировать ранее активированные факторы свертывания и, таким образом, ограничивать коагуляцию [18].

Протеин С, активированный под влиянием комплекса тромбин-тромбомодулин (белок, синтезирующийся неповрежденными эндотелиоцитами и расположенный на их мембране), вместе с протеином S, способны инактивировать факторы Va и VIIIa [19]. Антитромбин III, один из мощнейших антикоагулянтов, образует комплекс с тромбином. В присутствии гепарина скорость инактивации сериновых протеаз (активированных факторов свертывания) увеличивается во много раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каскадная модель гемостаза необходима нам для трактовки процессов, которые мы изучаем в лаборатории. Внутренний и общий путь нашли свое отражение в таком лабораторном показателе, как АЧТВ, внешний путь характеризуется таким показателем, как протромбиновое время [2]. Но процессы коагуляции, которые мы можем наблюдать *in vitro*, не отражают полной картины процессов гемостаза *in vivo*. Нельзя проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности TF, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, поскольку данные условия невозможно имитировать. Именно клеточная теория гемостаза способна отразить сложный процесс взаимодействия всех звеньев гемостаза. Клеточная теория гемостаза способна ответить на вопросы, связанные с проблемами у пациентов с нарушениями свертывающей системы. Клеточная теория гемостаза позволяет более точно отразить процессы гемостаза *in vivo* и правильно интерпретировать результаты тестов и патофизиологические механизмы нарушений свертывающей системы. Применяемые для оценки системы гемостаза глобальные тесты (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) обладают большей комплементарностью с клеточной теорией гемостаза.

Поступила / Received 26.05.2019
Отрецензирована / Review 20.06.2019
Принята в печать / Accepted 01.07.2019

Список литературы / References

- Nichols W.L. & Bowie E.J. (Eds). A history of blood coagulation: Charles A. Owen, Jr. Rochester, MN: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2001. Available at: <https://www.worldcat.org/title/history-of-blood-coagulation/oclc/48480053>.
- Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958–65. doi: 10.1055/s-0037-1615947.
- Davie E.W., Ratnoff O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964;145(3638):1310–2. doi: 10.1126/science.145.3638.1310.
- Macfarlane R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964;202:498–9. doi: 10.1038/202498a0.
- Mann K.G., Brummel-Ziedins K., Orfeo T., Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(2):108–17. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.034.
- Lämmle B., Willemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugshaupt R., Furlan M. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency—a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost.* 1991;65(2):117–21. doi: 10.1055/s-0038-1647467.
- Gailani D., Renné T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *J Thromb Haemost JTH.* 2007;5(6):1106–12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02446.x.
- Smith S.A. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2009;19(1):3–10. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x.
- Cawthorn K.M., van't Veer C., Lock J.B., DiLorenzo M.E., Branda R.F., Mann K.G. Blood Coagulation in Hemophilia A and Hemophilia C. *Blood.* 1998;91(12):4581–4592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9616154>.
- Ferreira C.N., Sousa M.O., Dusse L.M.S., Carvalho M.G. A cell-based model of coagulation and its implications. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):416–421. doi: 10.1590/S1516-84842010000500016
- Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;16(1/2):17–20. doi: 10.1023/B:THRO.0000014588.95061.28.
- Osterud B., Rapaport S.I. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5260–4. doi: 10.1073/pnas.74.12.5260.
- Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7:459–464. Available at: <https://europepmc.org/abstract/med/8839998>.
- Hultin M.B. Modulation of thrombin-mediated activation of factor VIII:C by calcium ions, phospholipid, and platelets. *Blood.* 1985;66:53–58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3924141>.
- Heemskerck J.W.M., Bevers E.M., Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002 Aug;88(2):186–93. doi: 10.1055/s-0037-1613209.
- Riddel Jr J.P., Aouizerat B.E., Miaskowski C., Lillcrap D.P. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2007;24(3):123–31. doi: 10.1177/1043454206298693.

17. Ariëns R.A., Lai T., Weisel J.W., Greenberg C.S., & Grant P.J. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*. 2002;100(3):743-754. doi: 10.1182/blood.V100.3.743.
18. Malý M.A., Tomasov P., Hájek P., Blasko P., Hrachovinová I., Salaj P., Veselka J. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. *Physiol Res*. 2007;56(6):685-695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087602>.
19. Valen G., Sigurdardottir O., Vaage J. Systemic release of thrombomodulin, but not from the cardioplegic, reperfused heart during open heart surgery. *Thromb Res*. 1996;83(4):321-8. doi: 10.1016/0049-3848(96)00140-5.

Информация об авторах:

Счастливец Илья Вениаминович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

Лобастов Кирилл Викторович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lobastov_kv@mail.ru

Цаплин Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

Мкртычев Давид Самвелович, студент 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: david_97@mail.ru

Information about the authors:

Ilya V. Schastlivtsev, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

Kirill V. Lobastov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General Surgery and Radiation Diagnostics at the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lobastov_kv@mail.ru

Sergey N. Tsaplin, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General Surgery and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

David S. Mkrtychev, 6th year student at the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: david_97@mail.ru

Гиперфосфатемия при хронической болезни почек

С.А. Мартынов✉, ORCID: 0000-0003-2257-3224, e-mail: smartynov@inbox.ru

М.Ш. Шамхалова, ORCID: 0000-0002-3433-0142, e-mail: shamkhalova@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Гиперфосфатемия при почечной патологии является ключевым фактором развития минеральных и костных нарушений. Она может развиться уже при начальном снижении фильтрационной функции почек и быть предиктором формирования сосудистой кальцификации и повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек, особенно находящихся на лечении программным гемодиализом. Применение кальций-несодержащих фосфорсвязывающих препаратов без риска развития гиперкальциемии позволяет замедлить развитие кальцификации сосудов, сократить частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий и снизить смертность у пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: гиперфосфатемия, кальций-несодержащие фосфорсвязывающие препараты, севеламер, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек. *Медицинский совет.* 2019;(16):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-78-85.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperphosphatemia in chronic kidney disease

Sergey A. Martynov✉, ORCID: 0000-0003-2257-3224, e-mail: smartynov@inbox.ru

Minara Sh. Shamkhalova, ORCID: 0000-0002-3433-0142, e-mail: shamkhalova@mail.ru

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitriya Ulyanova St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Hyperphosphatemia in renal pathology is a key factor for developing mineral and bone disorders. It can develop even in the early stages of renal function decline and predict the formation of vascular calcification and an increased risk for developing cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease, especially in those, who receive program hemodialysis. The use of calcium-free phosphate-binding agents that are not associated with the risk for developing hypercalcemia can slow the development of vascular calcification, reduce the incidence of adverse cardiovascular events and mortality in patients with chronic kidney disease.

Keywords: hyperphosphatemia, calcium-free phosphate-binding agents, sevelamerum, chronic kidney disease

For citation: Martynov S.A., Shamkhalova M.Sh. Hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Medical Council.* 2019;(16):78-85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-78-85.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фосфор является одним из распространенных химических элементов и играет незаменимую биологическую роль в процессе жизнедеятельности клеток организма. Открытие фосфора датируется 1669 г., когда немецкому алхимику Хеннингу Брандту удалось выделить светящийся в темноте осадок из большого количества мочи. Этимология слова «фосфор» означает «яркий свет», а по-гречески «phos» – это свет, а «phorus» – носитель. Занимая около 1% от массы тела, 85% фосфора распределено в костной системе, 14% – во внутриклеточном пространстве и только 1% находится во внеклеточном пространстве. Из них в процессе ремоделирования скелета (всасывание и вымывание) участвует около 200 мг фосфора [1–3]. Суточный объем фосфора, потребляемого человеком с пищей, может составлять 800–1500 мг, из них 65% подвергается абсорбции в кишечнике. Через почечный фильтр ежедневно проходит около 7 г фосфо-

ра, из них 80–90% реабсорбируется в эпителии проксимальных канальцев и дистальных сегментах почечного клубочка, тогда как его излишек (около 700 мг) подвергается экскреции с мочой. Основными переносчиками фосфора через клеточную мембрану являются 3 семейства натрий-связанных ко-транспортеров фосфора (NAPT), среди которых наибольшей активностью обладают IIa, IIb, IIc и III типы. В эксперименте было показано, что мыши с нокаутированным геном *Npt2*^{-/-}, влияющим на экспрессию NAPT-IIa и NAPT-IIc в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев, имели повышенную фосфатурию [2, 3].

Фосфор, являясь одним из ключевых элементов в минеральном и костном обмене, имеет сложный физиологический механизм регуляции, тесно связанный с гомеостазом фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), белка Клото, паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и метаболизмом витамина Д (1,25-дигидрооксисолекальциферол (1,25 (OH)₂D) или кальцитриол).

Одним из значимых фосфатурических пептидов является ФРФ-23, секретлируемый остеоцитами в ответ на гиперфосфатемию. Он ингибирует активность NAPT-IIa и NAPT-IIc ко-транспортеров в эпителиальных клетках канальцев почек и снижает синтез кальцитриола путем супрессии гена CYP27B1, влияющего на продукцию 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D), для уменьшения абсорбции фосфора в кишечнике. Кроме этого, одной из важных биологических функций ФРФ-23 считается его способность подавлять образование и секрецию ПТГ и ингибировать пролиферацию клеток околотитовидных желез (ОЩЖ), индуцируемую гипокальциемией. Свое действие ФРФ-23 реализует посредством связывания и активации рецепторов, состоящих из ФРФ-1, ФРФ-3 и ФРФ-4 в комплексе с белком (ко-фактором) Клото, который необходим для усиления тропности ФРФ-23 к рецепторам. Название этого белка происходит от линии мышей Клото со сниженной экспрессией его гена. Клото продуцируется в ОЩЖ, хориодной ткани и в дистальных канальцах почек, хотя воздействует на уровне проксимальных канальцев. Показано, что у мышей Клото, как и у мышей, нокаутированных по экспрессии ФРФ-23, развивается гиперфосфатемия, связанная с повышением реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах и синтеза кальцитриола [3, 4].

Секреция ПТГ в ОЩЖ в основном зависит от уровня кальция в крови – гипокальциемия улавливается кальций-чувствительными рецепторами (CaSRs) и вызывает усиление продукции ПТГ для нормализации его баланса в организме. Это достигается повышением реабсорбции кальция в восходящем отделе петли Генле и стимуляцией синтеза 1 α -гидроксилазы в проксимальных канальцах для перехода неактивного 25 (OH) D в активную форму – кальцитриол, который усиливает абсорбцию кальция в кишечнике. В то же время гипофосфатемия сопровождается реципрокным повышением кальция крови, подавлением образования ПТГ с развитием гипофосфатурии, а также активизацией кальцитриола, но для усиления всасывания фосфора в кишечнике [3, 5].

В связи с тем, что почки являются одними из важнейших регуляторов обмена фосфора в организме, нарушение его гомеостаза/метаболизма при почечной патологии представляется пусковым фактором минеральных и костных нарушений (МКН) при хронической болезни почек (ХБП) (МКН-ХБП). Гиперфосфатемия может развиваться уже при начальном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м²). Однако физиологические адаптивные механизмы, чутко реагирующие на перегрузку организма фосфором, такие как повышение продукции ФРФ-23, в дальнейшем и ПТГ, способствуют усилению фосфатурии с нивелированием повышенного уровня фосфора крови, что затрудняет раннюю серологическую диагностику гиперфосфатемии [6]. Аккумуляция фосфора крови, как отражение снижения его экскреции с мочой, в основном диагностируется с 4-й стадии ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). В то же время по мере прогрессирования снижения функции почек эффек-

ты ФРФ-23 ослабевают, что связано с уменьшением экспрессии белка Клото в склерозированной почечной ткани, хотя концентрация ФРФ-23 в крови не снижается: у пациентов, находящихся на лечении диализом, значение ФРФ-23 крови может превышать физиологический уровень в 1000 раз. Считается, что, так как катаболизм и деградация ФРФ-23 происходит в почечной ткани, повышение ФРФ-23 крови при почечной недостаточности имеет ретенционный характер. Эти изменения могут предопределять становление «истинно-почечного» генеза гиперфосфатемии с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [7, 8].

Нарушение гомеостаза фосфора может быть причиной кальцификации сосудов еще до выявления его повышения в крови, поскольку признаки кальцификации сосудов наблюдаются уже у половины пациентов с 4-й стадией ХБП без сахарного диабета (СД) и у более 90% преддиализных пациентов с сахарным диабетом (СД) [9]. Гиперфосфатемия считается мощным фактором риска кальцификации сосудов при ХБП, тесно ассоциированной с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, особенно при СД1, при котором нарушение костного метаболизма может развиваться вне зависимости от функционального состояния почек [10]. Расстройство гомеостаза фосфора с повышением его вне- и внутриклеточного объема стимулирует сосудистые гладкомышечные клетки и способствует их переходу в остеобластический фенотип, обладающий способностью экспрессировать факторы транскрипции, связанные с дифференциацией остеобластов (Runx, Mx2 и osterix). Они активируют образование транскриптом остеобластов и стимулируют матричные везикулы, играющие роль в подавлении дифференциации моноцитов/макрофагов в остеокласт-подобные клетки, развитии кальцификации хрящевой ткани, апоптоза сосудистых гладкомышечных клеток и гетеротопической минерализации [11, 12]. Эти патогенетические механизмы, прежде всего, ведут к кальцификации сосудов при МКН-ХБП, а изменение баланса и активности индукторов и ингибиторов кальцификации, наличие сопутствующего системного воспаления и оксидативного стресса способствуют формированию медиакальциноза.

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные работы подтвердили связь гиперфосфатемии с неблагоприятным исходом. В работе R. Dhingra и соавт. с участием 3300 пациентов без сердечной недостаточности, перенесенного инфаркта миокарда и ХБП было показано, что относительный риск (ОР) развития сердечной недостаточности увеличивался в 1,74 раза при повышении фосфора крови на каждые 0,32 ммоль/л [13]. Роль гиперфосфатемии в выживаемости пациентов на диализе была убедительно продемонстрирована в крупном ретроспективном исследовании, проведенном на базе регистров US Renal Data System и Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave. Анализ данных показал, что ОР смерти от всех причин при уровне фосфора крови > 2,09 ммоль/л составлял 1,27 по сравнению с популяцией пациентов со значением фосфора крови в пределах от

0,77 до 2,09 ммоль/л. При этом факторами риска повышения фосфора крови, кроме гиперкреатининемии явились формирование терминальной стадии ХБП в молодом возрасте, наличие СД, женский пол, курение [14]. Изучение данных исследования CARE (Cholesterol And Recurrent Events) среди пациентов с гиперлипидемией и перенесенным инфарктом миокарда тоже выявило аналогичное значение ОР смерти [1,27 (95% ДИ 1,02–1,58) ($p = 0,03$)], указывающее на тесную независимую связь гиперфосфатемии и смертности пациентов от любых причин [15].

По данным 15-летнего проспективного исследования CARDIA (Coronary Artery Risk in Young Adults) было отмечено, что у 10% участников более высокий первоначальный уровень фосфора крови имеет тесную связь с кальцификацией коронарных артерий [16]. Помимо этого, было показано, что у 439 пациентов с ХБП молодого и среднего возраста с сохранной функцией почек повышение уровня фосфора крови на каждые 0,32 ммоль/л связано с учащением формирования кальцификации коронарных артерий на 21%, аортального и митрального клапанов на 25 и 62% соответственно [17].

В проведенных исследованиях была выявлена тесная ассоциация гиперфосфатемии и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая является одним из предикторов летальности пациентов с ХБП. Среди 208 больных с 2–4-й стадией ХБП (СКФ 30–89 мл/мин/1,73 м²) со средним значением фосфора крови $1,11 \pm 0,21$ ммоль/л имелась корреляционная связь между фосфором крови с индексом массы миокарда ЛЖ ($r = 0,173$) [18]. Кроме того, высококонормальный уровень фосфора в крови, но в пределах референсных значений у 4055 молодых людей с нормальной функцией почек был связан с повышением риска развития гипертрофии ЛЖ, который составил 1,27 (95% ДИ 1,09–1,47) [19].

Исследования, проведенные среди пациентов с ХПБ, четко продемонстрировали, что превышение фосфора крови более 1,13 ммоль/л связано с существенным ростом ОР смерти (были изучены 6730 пациентов), а повышение фосфора крови на каждые 0,32 ммоль/л увеличивало риск на 18% (95% ДИ 1,12–1,25) (было проанализировано 327644 пациента из базы Medline) [20, 21].

Выделяют четыре фундаментальные стратегии воздействия на гиперфосфатемия у пациентов с ХБП: 1) модификация диеты (ограничение пищи, богатой фосфором); 2) лекарственная терапия (назначение фосфорсвязывающих препаратов (ФСП)); 3) контроль ВПГТ (мониторинг ПТГ и витамина Д в крови, своевременное назначение препаратов витамина Д, кальцимитетиков); 4) проведение адекватной диализной терапии (подбор эффективного режима перитонеального диализа или гемодиализа).

Соблюдение гипофосфатной диеты считается одной из самых трудновыполнимых задач для пациентов с ХБП. Ограничение фосфора с потребляемой пищей весьма затруднено в связи с высоким содержанием фосфатов в продуктах и напитках, в частности в полуфабрикатах, а также отсутствием в описании содержи-

мого продовольственного товара массы фосфатов [1, 22]. К тому же практически все продукты, богатые белком, содержат много фосфора, что особо актуально для диализных пациентов, которым предписывают потребление белка от 1,1 до 1,5 г/кг/сут во избежание развития белково-энергетической недостаточности. По этой причине пациентам, находящимся на лечении диализом, для снижения нагрузки фосфором следует учитывать так называемый «фосфорно-белковый коэффициент»¹, и предпочтение отдавать продуктам с соотношением фосфора (мг) к белку (мг) менее 20 [23]. Исследования показали, что низкое потребление фосфатов с пищей, вплоть до вегетарианской диеты, приводило к нормализации уровня фосфора крови, снижению фосфатурии и концентрации ФРФ-23 крови [24,25]. Учитывая патофизиологические механизмы гиперфосфатемии, ограничение приема с пищей фосфора у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) и на диализе (800–1000 мг фосфора с пищей в сутки, а в особых случаях – до 400–700 мг/сут) рекомендуется даже при его нормальном уровне крови^{2,3} [23, 26].

Несмотря на особенности регуляции обмена фосфора при ХБП и роль в ней ФРФ-23 и ПТГ, нормофосфатемия не является показанием к назначению ФСП, хотя при их приеме может наблюдаться некоторое снижение фосфора крови и его экскреции с мочой, но без изменения со стороны концентрации ФРФ-23². Гиперфосфатемия, трудно корригируемая диетическими мероприятиями, требует назначения ФСП. В то же время у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП и на диализе решение о назначении терапии, направленной на снижение фосфора крови, должно основываться на наличии персистирующего или прогрессирующего повышения фосфора крови. В 3-летнем исследовании COSMOS (the Current management Of Secondary hyperparathyroidism: A Multicenter Observation Study), включившем 227 диализных центров в Европе, было показано, что у пациентов, получающих ФСП с достижением уровнем фосфора крови от 1,16 до 1,67 ммоль/л, на 29% снижается общая и сердечно-сосудистая смертность по сравнению с 22% у пациентов без данной терапии [27].

На современном этапе основной целью назначения ФСП является снижение концентрации фосфора крови до референсных (нормальных) значений⁴ [25] в то время как поддержание нормофосфатемии на фоне лечения ФСП возможно у большинства пациентов с 4-й стадией ХБП СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м², но затруднительно у диализной когорты пациентов, у которых в 70% случаев имеется превышение значения фосфора крови выше нормальных, несмотря на терапию ФСП [28].

Действие большинства ФСП основано на соединении препарата с ионами фосфора с дальнейшей преципита-

¹ Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян Е.М., Ермаков Ю.А. под редакцией профессора Смирнова А.В. Настольная книга по питанию для больных с хронической почечной недостаточностью. СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2004.

² Там же.

³ Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. М.: Медицинское информационное агентство, 1999.

⁴ Там же.

цией в виде нерастворимых и неабсорбируемых комплексов в кишечнике со снижением его всасывания и последующим выведением их с фекалиями. В настоящее время имеется ряд эффективных ФСП, различных по своему составу и влиянию на показатели минерального и костного обмена (*табл.*) [7, 22, 29, 30, 31].

В клинической практике алюминийсодержащие ФСП, используемые с 70-х гг., назначают редко в связи с риском развития алюминиевой интоксикации при длительном приеме (в кишечнике всасывается 0,1% алюминия (Al)). Токсическое действие Al проявляется когнитивными нарушениями (Al проникает через гематоэнцефалический барьер), развитием остеопороза (Al блокирует минерализацию остеоида) и микроцитарной анемии (Al связывается с ферритином и трансферрином). Но в то же время гидроксид алюминия считается весьма эффективным средством, дополнительным преимуществом которого является возможность образовывать с ионами фосфора соединение, которое маскирует сам фосфор в крови. В настоящее время препарат назначают кратковременно (2–4 нед.) в качестве скорой помощи при необходимости быстро устранить чрезмерную гиперфосфатемию⁵ [7, 22, 29, 30, 32].

Повсеместное применение получили кальцийсодержащие ФСП (КС-ФСП). Вместе с тем прием этих препаратов без регулярного мониторинга уровня кальция крови может сопровождаться перегрузкой организма кальцием, особенно при совместном назначении с препаратами витамина Д. Карбонат кальция имеет длительное время распада, связывается с фосфором в кислой среде желудка (рН 5,0), ощелачивая ее, и там же частично теряет свою эффективность вследствие конкурирования ионов водорода с фосфором. Поэтому действие карбоната кальция может быть ограничено при приеме пациентами с ХБП ингибиторов протонной помпы. Преимуществом ацетата кальция считается, что он в три раза меньше вызывает гиперкальциемию, чем карбонат кальция, и столько же раз эффективнее связывает фос-

фор, но может вызывать некоторые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и запор, особенно в случае приема слишком высоких доз) [7, 22, 29, 30]. При назначении КС-ФСП во избежание развития гиперкальциемии и кальцификации сосудов, формирования адинамической костной болезни со снижением концентрации ПТГ ниже референсных значений у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП и на диализе не рекомендуется использование максимальных доз препаратов и особо необходим динамический контроль за уровнем кальция крови с целью поддержания его в рамках нормальных значений² [26].

Для достижения нормофосфатемии при высоком риске развития гиперкальциемии основной альтернативой коррекции гиперфосфатемии является применение препаратов, не содержащих в своем составе кальций, – кальций-несодержащих ФСП (КНС-ФСП). Эти препараты нашли широкое применение у пациентов с ХБП – изначально севеламер гидрохлорид, в дальнейшем – севеламер карбонат, которые практически эквиваленты по своей гипофосфатной активности. Особым преимуществом севеламера карбоната является отсутствие развития метаболического ацидоза или его усиления на фоне приема препарата [7, 22, 29, 30, 31]. Севеламер, помимо высокоэффективного фосфорсвязывающего действия, в желудочно-кишечном тракте соединяется с желчными кислотами, что может снизить уровень липопротеидов низкой плотности в крови. В дополнение не было выявлено связывания препарата с липофильными лекарственными препаратами, такими как эналаприл, метопролол, дигоксин и варфарин, что могло бы повлиять на их метаболизм [34, 35].

В исследовании Treat to Goal, проведенном среди диализных пациентов, было продемонстрировано, что севеламер не вызывает гиперкальциемию и в меньшей степени снижает уровень ПТГ по сравнению с КС-ФСП (карбонат кальция, ацетат кальция) [36]. Было выявлено, что прием севеламера ассоциирован с низкой степенью кальцификации коронарных артерий по шкале Агатстона: на фоне приема севеламера и КС-ФСП средний процент кальцификации коронарных артерий

⁵ Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. М.: Медицинское информационное агентство, 1999.

- **Таблица.** Фосфорсвязывающие препараты
- **Table.** Phosphate-binding agents

Тип фосфорсвязывающего препарата	Международное непатентованное наименование	Комментарии
Алюминийсодержащий	Гидроксид алюминия	Эффективен при широком диапазоне рН желудка и тонкого кишечника, выраженные побочные эффекты от алюминия, не установлена безопасная доза
Кальцийсодержащие	Карбонат кальция, ацетат кальция	Эффективность при приеме больших доз, риск развития гиперкальциемии и кальцификации сосудов
Кальций-/магнийсодержащий	Ацетат кальция + карбонат магния	Развитие гиперкальциемии и гипермагнезиемии в безопасных пределах
Кальцийнесодержащие	Севеламера гидрохлорид, севеламера карбонат, карбонат лантана	Гиполипидемическое действие, метеоризм
Железосодержащий	Комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (железа оксигидроксид)	Изменение цвета кала, диарея

составил 6 и 25% соответственно ($p = 0,02$), аорты – 5 и 28% соответственно ($p = 0,02$). К тому же применение севеламера приводило к улучшению податливости артериальной стенки у пациентов на диализе: прием препарата в течение 11 месяцев способствовал достоверному снижению скорости пульсовой волны, что в большей степени может объясняться отсутствием кальция в препарате [37, 38]. Изучение смертности у 2103 диализных пациентов в многоцентровом рандомизированном исследовании DCOR study не выявило различия в общей смертности в зависимости от приема КС-ФСП и КНС-ФСП (умерли 267 и 275 человек соответственно; $p = 0,4$). Тем временем у пациентов, принимающих севеламер, но в возрасте ≥ 65 лет (они составляли 44% от общего числа пациентов), общая смертность оказалась значимо ниже ($p = 0,002$) [39]. Имеются работы, которые показали, что прием севеламера достоверно снижает общую смертность пациентов на диализе, чем лечение КС-ФСП, – 5,3/100 пациентов в год и 10,6/100 пациентов в год соответственно ($p = 0,016$), при этом независимым предиктором смертности явилось значение коронарного кальция [40]. В исследовании B. Di Iorio и соавт. была отмечена низкая сердечно-сосудистая смертность, в частности от аритмий ($p < 0,001$), у диализных пациентов, принимающих севеламер, а не карбонат кальция, как и общая кардиоваскулярная смертность и смертность от любых причин [41]. Значительное преимущество приема КНС-ФСП четко продемонстрировал метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований (всего 4 662 пациента на диализе и не на диализе), проведенный S.A. Jamal и соавт. [42]. Авторы показали снижение ОР общей смертности на 22% (0,78; 98% ДИ 0,61–0,98) у пациентов, принимавших КНС-ФСП (севеламер), по сравнению с группой пациентов, находящихся на лечении КС-ФСП (карбонат кальция, ацетат кальция). Другой метаанализ, включивший 25 исследований с 4 770 пациентами (из них 88% пациентов находились на лечении гемодиализом), продемонстрировал, что севеламер снижает ОР смерти от любых причин (ОР 0,54; ДИ 95% 0,32–0,93) [43]. Таким образом, применение севеламера позволит замедлить развитие кальцификации сосудов, сократить частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и снизить кардиоваскулярную и общую смертность в популяции пациентов с ХБП.

Из ряда ФСП одним из эффективных считается препарат, состоящий из комбинации кальция ацетата и карбоната магния [7, 22, 29]. В работе A.L. de Francisco и соавт. было показано, что препарат обладает одинаковым гипофосфатным действием, как и севеламер, у пациентов на диализе. Наряду с этим, этот ФСП не оказывает влияние на уровень ионизированного кальция в крови, хотя наблюдалось достоверное повышение общего кальция в крови (на 0,0477 ммоль/л; $p = 0,0032$), которое не было ассоциировано с высоким риском развития гиперкальциемии, а выявленная гипермагниемия считалась асимптоматической (0,2597 ммоль/л, $p < 0,0001$) [44]. В эксперименте было показано, что маг-

ний оказывает негативное действие на кальцификацию сосудов и остеогенную дифференциацию путем увеличения и восстановления активности рецепторов типа меластатина-7, повышения экспрессии антикальцификационных протеинов (остеопонтин, костный морфогенетический протеин (BMP-7) и Gla-протеин) и снижает концентрацию ПТГ [7]. Проведенные исследования показали, что комбинация кальция ацетата и карбоната магния может предохранять от кальцификации сосудов, улучшить толщину интимы-медиа сонной артерии у пациентов на диализе [45,46].

Преимуществом другого ФСП – карбоната лантана опять же считается отсутствие в его составе кальция, что способствует одинаковой фосфорсвязывающей активности препарата при колебании pH от 1 до 7 и эффективности в кислой среде желудка и при более высокой pH двенадцатиперстной и тонкой кишки. К тому же карбонат лантана является высоконерастворимым соединением – только 0,001% препарата абсорбируется в кишечнике [5]. В работе J.V. Torregrossa и соавт. среди 522 пациентов на диализе было показано значимое гипофосфатное действие карбоната лантана: фосфор крови через 12 мес. лечения снизился с $2,06 \pm 0,54$ до $1,58 \pm 0,45$ ммоль/л ($p < 0,001$) [46]. Применение карбоната лантана в монотерапии или в комбинации с другими ФСП было ассоциировано со снижением ОР смерти, а исследование, проведенное среди японской популяции пациентов, показало улучшение выраженности ренальной остеодистрофии/динамической костной болезни в течение 1 года наблюдения [27, 47]. Вместе с тем при его назначении необходимо учитывать, что препарат имеет свойство ингибировать цитохром P450, что может привести к нарушению метаболизма различных фармакологических препаратов [5].

Недавно для контроля гиперфосфатемии у пациентов, находящихся на лечении диализом, начал использоваться ФСП, содержащий железо – комплекс β -железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (железа оксигидроксид) [22, 29, 48]. Исследования показали, что этот препарат по своей гипофосфатной эффективности не превосходит севеламер – среднее изменение в уровне фосфора крови в течение 12 недель терапии пациентов на диализе составило -0,71 и -0,79 ммоль/л соответственно. Кроме того, число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, влияющих на качество жизни и общее самочувствие пациентов, принимавших железа оксигидроксид, было намного больше по сравнению с группой пациентов, находившихся на терапии севеламером, – 83,2 и 76,1% соответственно. На фоне приема железа оксигидроксида наиболее часто развивались диарея (20,1%) и обесцвечивание стула (15,4%), чем у лиц, принимавших севеламер (7,5 и 0,3% соответственно). Необходимо обратить внимание, что, несмотря на сравнимую эффективность обоих препаратов в отношении снижения фосфора крови, на фоне приема железа оксигидроксида в 1,4 раза чаще встречалась гиперфосфатемия, чем при приеме севеламера, – 11,2 и 7,8% соответственно [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, различные ФСП обладают своими преимуществами и недостатками, а наличие выбора препарата дает возможность подобрать наиболее эффективную и безопасную фосфорсвязывающую терапию с учетом лабораторных показателей крови (ионизированный и общий кальций, фосфор, ПТГ, витамин Д) и данных инструментального исследования (оценка минеральной плотности костной ткани (денситометрия) и биопсия кости). Вместе с тем достижение целевых (нормальных) значений фосфора крови во многом зависит от приверженности пациента к гипофосфатной диете, своевременному приему ФСП (во время еды) и регулярному обследованию показателей минерального и костного обмена (диспансерное наблюдение).

Гемодиализ, проводимый три раза в неделю, позволяет удалить лишь объем ежедневной пищевой нагрузки фосфором организма. Вследствие этого неотъемлемой частью успешного контроля гиперфосфатемии является проведение диализного лечения с адекватным удалением фосфора из крови пациента. Следовательно, при выявлении персистирующей гиперфосфатемии, связанной с неэффективностью заместительной почечной терапии, возможно, потребуется изменение ее методики: при лечении перитонеальным диализом возможен пересмотр режима диализа, состава растворов и их комбинации, а при лечении программным гемодиализом – проведение ежедневного или ночного гемодиализа с использованием диализатора, соответствующего массе и площади поверхности тела пациента, оценка функции сосудистого доступа, выявление и устранение рециркуляции, установление адекватной скорости потока крови, диализата и длительности процедуры [22].

Одной из первоначальных целей снижения уровня фосфора крови является предупреждение, контроль развития ВГПТ и торможение его перехода в более тяжелую стадию с усугублением гиперфосфатемии, мобилизации фосфора из костной ткани. В настоящее время имеется ряд препаратов для коррекции ВГПТ: нативные, активные и синтетические формы витамина Д и кальцимитетики. Между тем на современном этапе оптимальный уровень ПТГ у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП и не на диализе не установлен, но при прогрессирующем росте концентрации ПТГ с превышением референсных значений необходимо назначение аналогов витамина Д, кальцитриола на регулярной основе, а у пациентов на диализе показано применение аналогов витамина Д, кальцитриола и кальцимитетиков в виде монотерапии или в комбинации [22, 26].

Необходимо выделить перспективы, которые могли бы способствовать более эффективному контролю гиперфосфатемии: 1) всеобщее распространение маркировки о содержании фосфора в продовольственных товарах, повышение знаний пациента с ХБП о биодоступности фосфора в различных продуктах питания; 2) в дополнение к средствам, способствующим снижению абсорбции фосфора в кишечнике, необходима разработка препаратов, действие которых будет направлено на торможение клеточного транспорта фосфора в кишечнике (таргетная терапия); 3) определение метода количественной оценки эффективности удаления фосфора крови при диализной терапии; 4) создание новых инновационных препаратов для более успешного лечения ВГПТ [22].

Поступила / Received 30.07.2019
Отрецензирована / Review 20.08.2019
Принята в печать / Accepted 03.09.2019

Список литературы / References

1. Ospina C.A.G., Holguin M.C., Escobar D.C., Valencia C.A.R. Importance of hyperphosphatemia in chronic kidney disease, how to avoid it and treat it by nutritional measures. *Rev Colomb Nefrol.* 2017;4(1):24-41. doi: 10.22265/acnef.4.1.270.
2. Hruska K.A., Mathew S., Lund R., Qiu P., Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(2):148-157. doi: 10.1038/ki.2008.130.
3. Prasad N., Bhadauria. Renal phosphate handling: physiology. *Indian Endocrinol Metab.* 2015;17(4):620-227. doi: 10.4103/2230-8210.113752.
4. Takashi Y., Fukumoto S. FGF23-Klotho axis in CKD. *Renal Replacement Therapy.* 2016;2(2):20. doi: 10.1186/s41100-016-0032-4.
5. Kumar R., Thopsmon R. The regulation of parathyroid hormone secretion. *J Amer Soc Nephrol.* 2011;22(2):224-224. doi: 10.1681/ASN.2010020186.
6. Cannata-Andía J.B., Martin K.J. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(4):541-547. doi: 10.1093/ndt/gfv055.
7. Hutchison A.J., Smith C.P., Brenchley P.E.C. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(10):578-589. doi: 10.1038/nrneph.2011.112.
8. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl.* 2011;(121):24-27. doi: 10.1038/ki.2011.27.
9. Sigrist M., Bungay P., Taal M.W., McIntyre C.W. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):707-714. doi: 10.1093/ndt/gfi236.
10. Бирагова М.С., Мартынов С.А., Грачева С.А. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет.* 2012;(4):74-80. doi: 10.14341/2072-0351-5542.
11. Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2012;(4):74-80. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5542.
12. Li X., Wang H.Y., Giachelli C.M. Role of sodium-dependent phosphate co-transporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation Research.* 2006;(98):905-912. doi: 10.1161/01.RES.0000216409.20863.e7.
13. Cannata-Andía J.B., Roman-García P., Hruska P. The connection between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3429-3436. doi: 10.1093/ndt/gfr591.
14. Dhingra D., Gona P., Benjamin E.J., Wang T.J., Aragam J., D'Agostino Sr., Kannel W.B., Vasan R.S. Relation of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in community. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):812-818. doi: 10.1093/eurjhf/hfq106.
15. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-617. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176.
16. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M., Gao Z., Curhan G. Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relationship between serum phosphate level and cardiovascular event rate

- in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112(17):2627-2633. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198.
16. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):397-404. doi: 10.1681/ASN.2008020141.
 17. Kathryn L. Adeney, David S. Siscovick, Joachim H. Ix, Stephen L. Seliger, Michael G. Shlipak, Nancy S. Jenny, Bryan R. Kestenbaum. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):381-387. doi: 10.1681/ASN.2008040349.
 18. Chue C.D., Edwards N.C., Moody W.E., Steeds R.P., Townend J.N., Ferro C.J. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: A cardiac magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98(3):219-224. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300570.
 19. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphate and left ventricular hypertrophy in young adults: The coronary artery risk development in young adults study. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(1):37-44. doi: 10.1159/000203348.
 20. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D., Patterson DJ., Seliger S.L., Young B., Sherrard DJ., Andress D.L. Serum phosphate level and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):520-528. doi: 10.1681/ASN.2004070602.
 21. Palmer S.C., Hayden A., Macaskill P., Pellegrini F., Craig J.C., Elder G.J., Strippoli G.F. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(11):1119-27. doi: 10.1001/jama.2011.308.
 22. Cannata-Andía J.B., Martin K.J. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):541-7. doi: 10.1093/ndt/gfv055.
 23. Beto J.A., Ramirez W.E., Bansal V.K. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian Nutritionist. *J Acad Nutr Diet*. 2014;14(7):1077-87. doi: 10.1016/j.jand.2013.12.009.
 24. Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A., Jackman L.A., Radcliffe J.S., Trevino L.L., Donahue S.E., Asplin J.R. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):257-264. doi: 10.2215/CJN.05040610.
 25. Chauveau P., Koppe L., Combe C., Lasseur C., Trolonge S., Aparicio M. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):199-207. doi: 10.1093/ndt/gfy164.
 26. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
 27. Cannata-Andía J.B., Fernández-Martín J.L., Locatelli F., London G., Gorritz J.L., Floege J., Ketteler M., Ferreira A., Covic A., Rutkowski B., Memmos D., Bos W.J., Teplan V., Nagy J., Tielemans C., Verbeelen D., Goldsmith D., Kramar R., Martin P.Y., Wüthrich R.P., Pavlovic D., Benedik M., Sánchez J.E., Martínez-Cambor P., Naves-Díaz M., Carrero J.J., Zoccali C. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013;84(5):998-1008. doi: 10.1038/ki.2013.185.
 28. Merjanian R., Budoff M., Adler S., Berman N., Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int*. 2003;64(1):263-271. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00068.x.
 29. Chan S., Au K., Francis R., Made D.W., Johnson D.W., Pillars P. Phosphate binders in patients with chronic kidney disease. *Aust Prescr*. 2017;40(1):10-14. doi: 10.18773/austprescr.2017.002.
 30. Vervloet M.G., van Ballegooijen J. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.036.
 31. Мартынов С.А., Бирагова М.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек. *Медицинский совет*. 2013;(5-6):98-101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21168655>.
 32. Martynov S.A., Biragova M.S., Shamkhalova M. Sh., Shestakova M.V. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(5-6):98-101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21168655>.
 33. Wills M.R., Savory J. Aluminium poisoning dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anemia. *Lancet*. 1983;2(8340):29-34. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90014-4.
 34. Elder G.J., Center J. The role of calcium and non-calcium-based phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(Suppl 2):42-46. doi: 10.1111/nep.13031.
 35. Burke S., Amin N., Incerti C., Plone M., Watson N. Sevelamer hydrochloride, a nonabsorbed phosphate-binding polymer, does not interfere with digoxin or warfarin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(2):193-198. doi: 10.1177/00912700122009872.
 36. Burke S., Amin N., Incerti C., Plone M., Lee J.W. Sevelamer hydrochloride, a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensive in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(1):199-205. Available at: <http://www.biomedsearch.com/ni/Sevelamer-hydrochloride-Renagel-phosphate-binding/11210402.html>.
 37. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(1):245-252. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x.
 38. Othmane T.E.H., Bakonyi G., Egresits J. et al. Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: A prospective observational study. *Hemodial Int*. 2007;11(Suppl 3):13-21. doi: 10.1111/j.1542-4758.2007.00224.x.
 39. Takenaka T., Suzuki H. New strategy to attenuate pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:811-816. doi: 10.1093/ndt/gfh656.
 40. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L., Reed J., Fischer D., Garrett L., Ling B.N., Chasan-Taber S., Dillon M.A., Blair A.T., Burke S.K. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72(9):1130-7. doi: 10.1038/sj.ki.5002466.
 41. Block G.A., Raggi P., Bellasi A., Kooienga L., Spiegel D.M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71(5):438-441. doi: 10.1038/sj.ki.5002059.
 42. Di Iorio B., Molony D., Bell C., Cucciniello E., Bellizzi V., Russo D., Bellasi A; INDEPENDENT Study Investigators. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):771-778. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.023.
 43. Jamal S., Vandermeer B., Raggi P., Mendelssohn D.C., Chatterley T., Dorgan M., Lok C.E., Fitchett D. Effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9900):1268-77. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1.
 44. Patel L., Bernard L.M., Elder G. Sevelamer versus calcium based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):232-44. doi: 10.2215/CJN.06800615.
 45. de Francisco A.L., Leidig M., Covic A.C., Ketteler M., Benedyk-Lorens E., Mircescu G.M., Scholz C., Ponce P., Passlick-Deetjen J. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3707-3717. doi: 10.1093/ndt/gfq292.
 46. Covic A., Passlick-Deetjen J., Krocak M., Büschges-Seraphin B., Ghenu A., Ponce P., Marzell B., de Francisco A.L. A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on fibroblast growth factor-23 and bone markers: post hoc evaluation from a controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2383-2392. doi: 10.1093/ndt/gft203.
 47. Torregrosa J.V., González-Parra E., González M.T., Cannata-Andía J. Rufus study: efficacy and safety of lanthanum carbonate in clinical practice in Spain. *Nefrologia*. 2014;34(3):360-368. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Mar.12287.
 48. Shigematsu T., Tokumoto A., Nakaoka A., Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial*. 2011;15(2):176-84. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00898.x.
 49. Cernano V., Santoro D., Lacquaniti A., Constantino G., Visconti L., Buemi A., Buemi M. Phosphate binders for treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2016;9(1):11-19. doi: 10.2147/IJNRD.S78040.
 50. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., Rastogi A., Chong E.M., Gaillard S., Lisk L.J., Sprague S.M.; PA21 Study Group. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86(3):638-47. doi: 10.1038/ki.2014.58.

Информация об авторах:

Мартынов Сергей Андреевич, д.м.н., заведующий кабинетом экстракорпоральных методов лечения почечной патологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: smartynov@inbox.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н., заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Martynov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Room for Extracorporeal Techniques in the Treatment of Renal Pathology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitriya Ulyanova St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: smartynov@inbox.ru

Minara Sh. Shamkhalova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Diabetic Kidney Disease and Post-Transplant Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitriya Ulyanova St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: smartynov@inbox.ru

НОВОСТИ**ДИАБЕТ ВТОРОГО ТИПА ВСЕ ЧАЩЕ ДИАГНОСТИРУЕТСЯ У ШКОЛЬНИКОВ И ДАЖЕ МАЛЫШЕЙ**

Недавнее исследование показало, что за последние годы возросло число случаев заболевания сахарным диабетом 2-го типа среди детей и подростков 10–19 лет. Прежде это заболевание считалось взрослым, поскольку развивалось годы, в отличие от диабета 1-го типа, который считается юношеским. Но сегодня все чаще врачи диагностируют 2-й тип у школьников и даже малышей. По мнению врачей, рост случаев этого заболевания – одно из последствий увеличения количества детей с ожирением. Исследователи изучили данные о детях и подростках 10–19 лет в пяти штатах (Калифорния, Колорадо, Огайо, Южная Каролина и Вашингтон), сравнив информацию 2002–2003 и 2011–2012 гг., и пришли к выводу, что заболеваемость СД2 значительно возросла, причем независимо от возраста, пола, расы или этнической принадлежности. Ежегодно в конце изучаемого периода это заболевание диагностировалось у 1 500 детей и подростков. Тем не менее бремя случаев диабета распределяется неодинаково. Например, в 2003 г. случаи заболевания чаще регистрировались у коренных американцев. К 2012 г. у белых по-прежнему была самая низкая заболеваемость, а у коренных американцев – самая высокая, но разрыв увеличился с 3,9 до 46,5 случая на 100 тыс. человек. Между белыми и коренными американцами была молодежь из Азии (12,2 случая на 100 тыс. человек), латиноамериканцы (18,2 случая на 100 тыс. человек) и афроамериканцы (32,6 случая на 100 тыс. человек). Расширяется и гендерный разрыв. В начале исследования заболеваемость СД2 составляла 7 случаев на 100 тыс. мальчиков и 11,1 случая на 100 тыс. девочек. Со временем этот разрыв лишь увеличился. Исследователи посчитали, что ежегодное увеличение заболеваемости СД2 составляло 3,7% для мальчиков и 6,2% для девочек. А вот рост случаев диабета среди разных возрастных групп практически не различался и составил в среднем 5%. К сожалению, чем раньше развивается это заболевание, тем больше ущерба здоровью оно наносит.



Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.В. Генкель , ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

А.С. Кузнецова, ORCID: 0000-0002-0357-5702, e-mail: kuzja321@mail.ru

В.А. Сумеркина, ORCID: 0000-0003-4842-0875, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

А.О. Салашенко, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: salachenko@hotmail.com

Е.В. Лебедев, ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

И.И. Шапошник, ORCID: 0000-0002-7731-7730, shaposhnik@yandex.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность воспалительного резидуального риска среди пациентов со стабильными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и установить взаимосвязи между увеличением высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и наличием мультифокального атеросклероза (МФА).

Материалы и методы. В исследование были включены 120 пациентов со стабильными АССЗ. В план инструментального исследования входили ультразвуковое сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса. Содержание вЧСРБ в сыворотке крови определяли методом твердофазного одностадийного sandwich-варианта иммуноферментного анализа.

Результаты. Увеличение содержания вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л было выявлено у 45,8% пациентов. Клинически значимое поражение одного сосудистого бассейна наблюдалось у 41,6% пациентов, двух – у 36,6%, трех – у 21,6%. В группе пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов медиана значений вЧСРБ составляла 3,28 (1,77–5,67) мг/л, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами с вовлечением одной сосудистой территории – 1,56 (0,68–3,92) мг/л. Увеличение содержания вЧСРБ более 2,0 мг/л ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) наличия у пациента МФА с поражением трех сосудистых бассейнов в 3,63 раза (95% доверительный интервал 1,06–12,4; $p = 0,04$) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, ожирение, сахарный диабет, курение, уровень общего холестерина и скорость клубочковой фильтрации.

Заключение. Воспалительный резидуальный риск наблюдался у 45,8% пациентов со стабильными АССЗ. Установлено увеличение содержания вЧСРБ по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов. Увеличение вЧСРБ более 2,0 мг/л независимо ассоциировалось с увеличением ОР наличия у пациента МФА в 3,63 раза.

Ключевые слова: С-реактивный белок, мультифокальный атеросклероз, воспаление, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярный риск

Для цитирования: Генкель В.В., Кузнецова А.С., Салашенко А.О., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2019;(16):86-93. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases

Vadim V. Genkel , ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

Alla S. Kuznetsova, ORCID: 0000-0002-0357-5702, e-mail: kuzja321@mail.ru

Veronika A. Sumerkina, ORCID: 0000-0003-4842-0875, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Alexey O. Salashenko, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: salachenko@hotmail.com

Evgeniy V. Lebedev, ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

Igor I. Shaposhnik, ORCID: 0000-0002-7731-7730, shaposhnik@yandex.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Aim. To estimate the prevalence of inflammatory residual risk in patients with stable atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and establish the relationship between concentration of C-reactive protein (CRP) and the presence of the polyvascular disease.

Materials and Methods. The study included 120 patients with stable ASCVD. The plan of the instrumental study included ultrasound scanning of the carotid arteries and lower limb arteries with measurement of the ankle-brachial index. The concentration of hsCRP in the serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. An increase in the content of hsCRP $\geq 2,0$ mg/l was detected in 45,8% of patients. Clinically significant lesion of one vascular bed was observed in 41,6% of patients, two – in 36,6%, three – in 21,6%. In the group of patients with atherosclerosis of the three vascular beds, the median value of hsCRP was 3,28 (1,77–5,67) mg/l, which was statistically significantly higher compared to patients with the involvement of one vascular bed – 1,56 (0,68–3,92) mg/L. An increase in hsCRP over 2,0 mg/l was associated with an increase in the relative risk of a patient with polyvascular disease with atherosclerosis of three vascular beds 3,63 times (95% CI 1,06–12,4; $p = 0,04$) with adjusting for gender, age, obesity, diabetes, smoking, cholesterol levels and glomerular filtration rate.

Conclusion. Inflammatory residual risk was observed in 45,8% of patients with stable ASCVD. An increase in CRP was established with an increase in the number of affected vascular beds. An increase in hsCRP over 2,0 mg/l was independently associated with an increase in the relative risk of a patient having an polyvascular disease.

Keywords: C-reactive protein, polyvascular disease, inflammation, coronary heart disease, cardiovascular risk

For citation: Genkel V.V., Kuznetcova A.S., Salashenko A.O., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):87-93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мультифокальный атеросклероз (МФА) – это системный процесс с наличием клинически значимого атеросклеротического поражения двух и более артериальных бассейнов, склонный к прогрессированию и распространению за пределы клинически манифестирующего бассейна [1, 2]. По данным регистра REACH, включавшего 39 675 пациентов, 54% имели симптомное поражение только коронарных артерий. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и перемежающаяся хромота были диагностированы у 5,72% больных, ИБС и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) – у 10%. Симптомное поражение трех сосудистых бассейнов наблюдалось у 1,88% пациентов [3]. В исследовании AGATHA, включавшем 7 099 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), ИБС была выявлена у 35,1%, ИБС и перемежающаяся хромота – у 6,7%, ИБС и ЦВБ – у 14,7% больных. Симптомное поражение трех сосудистых бассейнов наблюдалось у 7,1% пациентов [4]. По данным исследования SMART, пациенты с МФА, в сравнении с пациентами, страдающими поражением одного сосудистого бассейна, отличались статистически значимо большим ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти как от ССЗ, так и от всех причин [5]. Субклинический мультифокальный атеросклероз также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом пациентов. Диагностика МФА в различных популяциях пациентов на сегодняшний день является крайне актуальной задачей. Вопросы алгоритмизации диагностики МФА в настоящее время не являются детально разработанными. Большое внимание уделяется изучению различных биомаркеров, позволяющих идентифицировать пациентов с МФА среди пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, в т.ч. среди пациентов с клинически манифестным атеросклеротическим поражением одного сосудистого бассейна. Одними из наиболее перспективных биомаркеров МФА являются липопротеин (а) и различные индикаторы системного воспаления [6–8].

В последние годы активно развивается концепция резидуальных кардиоваскулярных рисков, призванная

способствовать изучению механизмов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с АССЗ, получающих оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), в т.ч. статины в максимально переносимых дозах [9]. На сегодняшний день ряд исследователей выделяют липидный, воспалительный, тромботический и метаболический резидуальные риски [10]. Резидуальный воспалительный риск, определяемый по увеличению содержания высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) более 2,0 мг/л, у пациентов, получающих статины в интенсивном режиме дозирования, по данным различных клинических исследований, встречается у 40–60% больных [11]. Увеличение содержания вчСРБ более 2,0 мг/л при этом ассоциируется с существенным увеличением риска развития неблагоприятных ССС по данным исследований PROVE-IT и IMPROVE-IT [12]. По данным R. Vidakovic et al., увеличение содержания вчСРБ является независимым предиктором наличия МФА у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [13]. В данном контексте крайне интересен и важен вопрос, может ли у пациентов с ИБС и другими атеросклеротическими ССЗ, получающих ОМТ, наличие воспалительного резидуального риска служить маркером высокого бремени системного атеросклероза.

Цель исследования. Оценить распространенность воспалительного резидуального риска среди пациентов со стабильными атеросклеротическими ССЗ и установить взаимосвязи между увеличением содержания вчСРБ и наличием МФА.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с клинически манифестными атеросклеротическими ССЗ, получающих терапию статинами в интенсивном режиме дозирования [14]. Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол заседания Этического комитета от 14.01.2017 №1). Критериями невключения в исследование и/или исключения являлись следующие состояния: острый период нарушений мозгового и коро-

нарного кровообращения; оперативные вмешательства в предшествующие 3 месяца; злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; иммуновоспалительные заболевания.

В план лабораторного исследования входило определение следующих показателей: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ); сывороточный креатинин с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ; гликированный гемоглобин. Содержание вчСРБ в сыворотке крови определяли методом твердофазного одностадийного sandwich-варианта иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «СРБ-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

В план инструментального исследования входили ультразвуковое сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (АНК) с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления доплерографическим методом. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА), общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные артерии (ПКА), артерии берцового сегмента и тыла стопы. Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) ОСА в автоматическом режиме с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации. ТКИМ ОБА и ПБА измеряли в ручном режиме по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации сосуда. Среднюю ТКИМ исследуемого сосуда определяли как среднее арифметическое значение ТКИМ слева и справа. Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм, или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [15]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и с использованием гемодинамических доплерографических критериев. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СуммСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА). Измерение ЛПИ проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в научном докладе Американской ассоциации сердца [16].

Клинически значимыми поражениями артерий различных сосудистых бассейнов считали варианты, представленные в *таблице 1* [17].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа дан-

● **Таблица 1.** Варианты клинически значимого поражения различных сосудистых бассейнов

● **Table 1.** Variants of clinically relevant lesions in different vascular pools

Сосудистый бассейн	Проявления
Артерии каротидного бассейна	<ul style="list-style-type: none"> ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; реваскуляризация каротидных артерий в анамнезе; стенозы экстракраниальных сонных артерий > 50%
Артерии нижних конечностей	<ul style="list-style-type: none"> перемежающаяся хромота; реваскуляризация артерий нижних конечностей в анамнезе; стенозы артерий нижних конечностей > 50% и/или ЛПИ < 0,9
Коронарные артерии	<ul style="list-style-type: none"> стабильная ИБС; коронарная реваскуляризация в анамнезе; бессимптомное стенозирование ствола левой коронарной артерии > 50% и/или других коронарных артерий > 70%

Примечание. ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ных IBM SPSS Statistics, версия 22. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Для определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 120 пациентов со стабильными АССЗ: у 112 (93,3%) пациентов была диагностирована ИБС, ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака в анамнезе отмечалась у 12 (10,0%) пациентов, перемежающейся хромотой страдали 36 (30,0%) пациентов. Подробная клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемой когорты представлена в *таблице 2*.

Таким образом, большая часть пациентов находилась на прогрессивных этапах сердечно-сосудистого континуума – около половины больных перенесли сердечно-сосудистые катастрофы, а у 75,8% была диагностирована ХСН.

Увеличение содержания вчСРБ $\geq 2,0$ мг/л было выявлено у 45,8% пациентов. Липидный резидуальный риск, определяемый по увеличению ХС ЛНП > 1,8 ммоль/л, был установлен у 71,6% больных. Как воспалительный, так и липидный резидуальные риски были диагностированы у 34,2% пациентов.

В *таблице 3* представлены результаты ультразвукового сканирования периферических артерий.

На *рисунке 1* представлена частота встречаемости различных вариантов поражения сосудистых бассейнов в исследуемой когорте пациентов.

Необходимо отметить, что наиболее часто встречалась ИБС при отсутствии клинически значимого поражения периферических артерий, а также ИБС в сочетании с поражением АНК. В 25% случаев наблюдалось поражение трех сосудистых бассейнов. Другие варианты поражения изучаемых сосудистых бассейнов, представленные на *рисунке 1*, встречались существенно реже. Распределение пациентов по числу пораженных сосудистых бассейнов представлено на *рисунке 2*.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов исследуемой когорты
● **Table 2.** Patient characteristics of the studied cohort

Показатели	Пациенты (n = 120)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	62,5 (57,7–66,2)
Мужчины/женщины, n (%)	76 (63,3)/44 (36,7)
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	28,8 (26,0–31,5)
Ожирение, n (%)	51 (42,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	87 (72,5)
Курение, n (%)	44 (36,6)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	112 (93,3)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИК), n (%)	53 (44,2)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	48 (40,0)
Инсульт в анамнезе, n (%)	12 (10,0)
Перебегающая хромота, n (%)	36 (30,0)
СД2, n (%)	64 (53,3)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	116 (96,6)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), n (%)	91 (75,8)
Дезагреганты, n (%)	109 (90,8)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	84 (70,0)
Ингибиторы РААС, n (%)	101 (84,1)
Диуретики, n (%)	29 (24,1)
Статины, n (%)	120 (100,0)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	43 (35,8)
Инсулинотерапия, n (%)	24 (20,0)
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	4,39 (3,70–5,80)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	2,40 (1,80–3,29)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,15 (0,97–1,47)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,64 (1,24–2,10)
вЧСРБ, мг/л, Ме (ИИ)	2,17 (0,96–4,95)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,60 (4,90–6,60)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	58,0 (49,0–68,2)

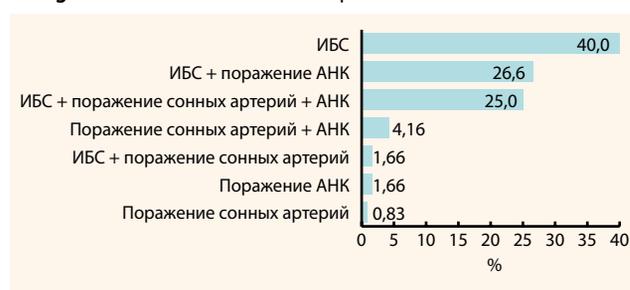
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ПИК – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

● **Таблица 3.** Результаты ультразвукового сканирования артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей
● **Table 3.** Findings of ultrasound imaging of the arteries of the carotid pool and lower extremities

Показатели	Пациенты (n = 120)
ТКИМ _{ср} ОСА, мм, Ме (ИИ)	0,93 (0,83–1,05)
АСБ в сонных артериях, n (%)	104 (86,6)
МаксСтСА, %, Ме (ИИ)	40,0 (29,0–50,0)
СуммСтСА, %, Ме (ИИ)	80,0 (37,0–140)
Стенозы СА ≥ 50%, n (%)	31 (25,8)
ТКИМ _{ср} ОБА, мм, Ме (ИИ)	1,04 (0,88–1,16)
ТКИМ _{ср} ПБА, мм, Ме (ИИ)	0,70 (0,58–0,88)
АСБ в АНК, n (%)	97 (80,8)
ЛПИ < 0,9, n (%)	35 (29,2)
Стенозы АНК ≥ 50%, n (%)	55 (45,8)
АСБ в ОБА, n (%)	84 (70,0)
Стеноз ЛОБА, %, Ме (ИИ)	29,0 (0,00–40,0)
Стеноз ПОБА, %, Ме (ИИ)	28,0 (0,00–35,0)
АСБ в ПБА, n (%)	62 (51,6)
Стеноз ЛПБА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–36,0)
Стеноз ППБА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–36,7)
АСБ в ПКА, n (%)	60 (50,0)
Стеноз ЛПКА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–40,0)
Стеноз ППКА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–40,0)
Стенозы берцовых артерий ≥ 70%, n (%)	30 (25,0)

Примечание. ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общие сонные артерии; АСБ – атеросклеротическая бляшка; МаксСтСА – максимальный стеноз сонных артерий; СуммСтСА – суммарный стеноз сонных артерий; ОБА – общие бедренные артерии; ПБА – поверхностные бедренные артерии; ПКА – подколенные артерии; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

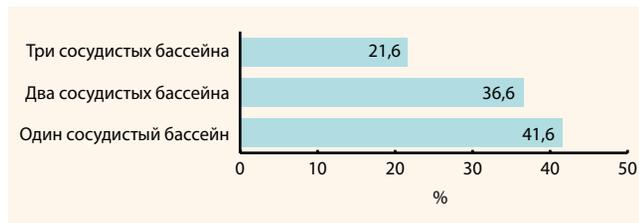
● **Рисунок 1.** Варианты поражения сосудистых бассейнов
● **Figure 1.** Variants of vascular pool lesions



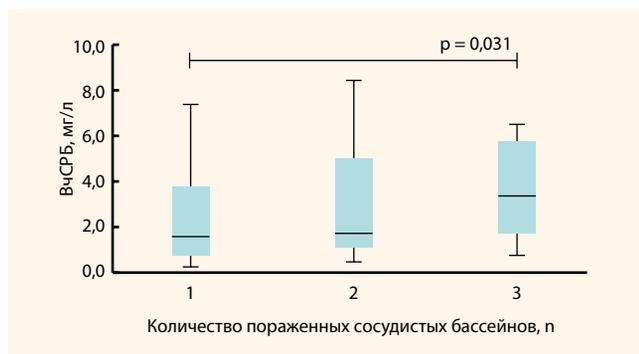
Таким образом, МФА был выявлен у 58,2% пациентов, при этом у 21,6% наблюдалось клинически значимое поражение трех сосудистых территорий.

Нами было проанализировано содержание вЧСРБ у пациентов в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов (*рис. 3*). Так, в группе пациентов с пора-

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по количеству пораженных сосудистых бассейнов
 ● **Figure 2.** Distribution of patients by the number of affected vascular pools



● **Рисунок 3.** Содержание вЧСРБ в зависимости от количества пораженных сосудистых бассейнов
 ● **Figure 3.** hsCRP levels depending on the number of affected vascular pools



жением трех сосудистых бассейнов медиана значений вЧСРБ составляла 3,28 (1,77–5,67) мг/л, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами с вовлечением одной сосудистой территории – 1,56 (0,68–3,92) мг/л. У пациентов с поражением двух сосудистых бассейнов значения вЧСРБ составляли 1,65 (1,12–4,37) мг/л.

По данным полиномиального логистического регрессионного анализа увеличение содержания вЧСРБ более 2,0 мг/л ассоциировалось с увеличением ОР наличия у пациента МФА с поражением трех сосудистых бассейнов в 3,63 раза (95% доверительный интервал 1,06–12,4; $p = 0,04$) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, ожирение, сахарный диабет, курение, уровень ОХС и СКФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика МФА, зачастую протекающего бессимптомно, представляет собой существенный вызов как для лечащего врача, так и в целом для системы оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По мнению ряда экспертов, систематический и тотальный скрининг пациентов с ИБС в отношении наличия периферического атеросклероза является целесообразным с точки зрения оптимизации управления рисками развития острых и хронических состояний, ассоциированных с атеросклерозом [18].

В проведенном исследовании частота выявления воспалительного резидуального риска у пациентов со ста-

бильными АССЗ составляла 45,8%. Полученные данные согласуются с результатами крупных международных исследований. По данным *post hoc*-анализа исследования PROVE-IT увеличение вЧСРБ более 2,0 мг/л наблюдалось у 43% пациентов, в то время как в исследовании IMPROVE-IT – у 47% больных [11]. По данным норвежского исследования NOR-COR, включавшего 971 пациента, перенесших инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию, увеличение вЧСРБ более 2,0 мг/л за период проспективного наблюдения, равного в среднем 16 месяцев, наблюдалось у 39% пациентов [19].

Результаты исследований, посвященных изучению вЧСРБ в качестве маркера МФА, неоднородны. В исследовании M. Blanco et al. пациенты с МФА отличались от пациентов с поражением одного сосудистого бассейна статистически значимо большими значениями ИЛ-6, но не вЧСРБ [20]. Также было установлено, что увеличение ИЛ-6 более 5 пг/мл связано с увеличением ОР наличия МФА в 2,9 раза (95% ДИ 1,3–4,3; $p = 0,026$). В исследовании R. Vidakovic et al. отмечено увеличение содержания вЧСРБ по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов [13]. Также установлено, что увеличение вЧСРБ более 3,6 мг/л связано с увеличением ОР наличия МФА в 3,81 раза (95% ДИ 2,39–6,09; $p < 0,05$). В работе P. Rein et al. содержание вЧСРБ было значимо выше в группе пациентов с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий в сравнении с пациентами с ИБС ($0,86 \pm 1,85$ мг/дл против $0,44 \pm 0,87$ мг/дл; $p < 0,001$) [21]. По мнению авторов, именно атеросклеротическое поражение периферических артерий ассоциируется с интенсивностью системного воспаления в связи с большей протяженностью периферических артерий и, соответственно, большим суммарным объемом (бременем) атеросклеротических бляшек. Следовательно, увеличение уровня вЧСРБ у пациентов как с ИБС, так и с атеросклерозом других локализаций может отражать тяжесть системного (генерализованного) атеросклероза и количество пораженных сосудистых бассейнов. Кроме того, увеличение вЧСРБ и других маркеров воспаления является предиктором прогрессирования МФА [22].

По данным анализа исследования STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy), по мере увеличения содержания в крови вЧСРБ (от менее 0,6 мг/л до более 3,1 мг/л) МФА встречался статистически значимо чаще [23]. При этом наличие МФА увеличивает ОР увеличения вЧСРБ более 3,1 мг/л в 1,23 раза (95% ДИ 1,17–1,30; $p < 0,0001$). С учетом представленных выше данных можно предположить, что МФА является одним из факторов, реализующих негативное влияние воспалительного резидуального риска на прогноз пациентов с АССЗ.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями рутинное определение вЧСРБ не рекомендовано с целью стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в различных категориях пациентов [24]. Однако использование различных маркеров воспаления, в т.ч. вЧСРБ, в качестве индикаторов МФА представляется достаточно актуальным и требующим дальнейшего изу-

чения вопросом. Кроме того, положительные результаты исследования CANTOS (The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study), а также скорое завершение целого ряда других клинических исследований, изучающих влияние различных противовоспалительных терапевтических агентов на прогноз пациентов с ССЗ, позволяют предположить, что в ближайшем будущем определение маркеров воспаления у пациентов с ССЗ станет неотъемлемой частью планирования персонализированной терапии [25].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов со стабильными атеросклеротическими ССЗ увеличение содержания вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л было выявлено у 45,8% пациентов.

2. МФА был выявлен у 58,2% пациентов, при этом у 21,6% наблюдалось клинически значимое поражение трех сосудистых территорий.
3. В группе пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов медиана значений вЧСРБ составляла 3,28 (1,77–5,67) мг/л, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами с вовлечением одной сосудистой территории – 1,56 (0,68–3,92) мг/л. Увеличение вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л ассоциировалось с увеличением ОР наличия у пациента МФА с поражением трех сосудистых бассейнов в 3,63 раза (95% ДИ 1,06–12,4; $p = 0,04$) с поправкой на пол, возраст, ожирение, сахарный диабет, курение, уровень ОХС и СКФ.



Поступила / Received 15.07.2019
 Отрецензирована / Review 03.08.2019
 Принята в печать / Accepted 10.08.2019

Список литературы

1. Aboyans V, Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В., Жучкова Е.А., Барбараш О.Л. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013;(5):4-11. doi: 10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
3. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L., Ohman E.M., Hirsch A.T., Röther J., Saletel G., Goto S., Smith S.C. Jr, Liao C.S., Wilson P.W., Steg P.G. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318-2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
4. Gerald F., Fowkes R., Low L.P. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006;27:1861–1867. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114.
5. Van der Meer M.G., Cramer M.J., van der Graaf Y., Appelman Y., Doevendans P.A., Nathoe H.M. The impact of polyvascular disease on long-term outcome in percutaneous coronary intervention patients. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(3):231-9. doi: 10.1111/eci.12222.
6. Тмоян Н.А., Езхов М., Афанасьева О., Балакхоннова Т., Pokrovsky S. Lipoprotein(a) level as a discriminator of severe peripheral atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;263:65-66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.219.
7. Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Зотиков А.Е., Клесарева Е.А., Абдулгамидов М.М., Езов М.В., Покровский А.В., Покровский С.Н. Повышенный уровень липопротеида(а) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):7-12. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12.
8. Dong M., Jiang X., Liao J.K., Yan B.P. Elevated rhokinase activity as a marker indicating atherosclerosis and inflammation burden in polyvascular disease patients with concomitant coronary and peripheral arterial disease. *Clin Cardiol.* 2013;36(6):347-51. doi: 10.1002/clc.22118.
9. Schade D.S., Eaton R.P. Residual Cardiovascular Risk – Is Inflammation the Primary Cause? *World Journal of Cardiovascular Diseases.* 2018;(8):59-69. doi: 10.4236/wjcd.2018.81007.
10. Patel K.V., Pandey A., de Lemos J.A. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation.* 2018;137(24):2551-2553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035289.
11. Ridker P.M. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res.* 2017;120(4):617-619. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310527.
12. Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J.* 2016;37(22):1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024.
13. Vidakovic R., Schouten O., Kuiper R., Hoeks S.E., Flu W.J., van Kuijk J.P., Goei D., Verhagen H.J., Neskovic A.N., Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):435-40. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.05.006.
14. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.D. Jr, DePalma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C. Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
15. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarencu P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Naqvi T., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.C., Taylor A., Vicaut E., Woo K.S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145.
16. Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Greager M.A., Diehm C., Fowkes F.G., Hiatt W.R., Jönsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M.M., Norgren L., Pande R.L., Preux P.M., Stoffers H.E., Treat-Jacobson D.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276f6bc.
17. Aboyans V. Polyvascular Disease: Definition, Epidemiology, Relevance. In: Lanzer P. (ed.) *PanVascular Medicine.* Second Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2015:4779-4810.
18. Барбараш О.Л., Кашталал В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский совет.* 2018;(16):32-38. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-32-38.
19. Munkhaugen J., Otterstad J.E., Dammen T., Gjertsen E., Moum T., Husebye E., Gullestad L. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(9):923-931. doi: 10.1177/2047487318768940.
20. Blanco M., Sobrino T., Montaner J., Medrano V., Jiménez C., Masjuan J., Gómez-Escalona C., de Luis P., Arboix A., Castillo J.; MITICO Study. Stroke with polyvascular atherosclerotic disease. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):587-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.041.
21. Rein P., Saely C.H., Silbernagel G., Vonbank A., Mathies R., Drexel H., Baumgartner I. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):299-303. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.021.
22. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталал В.В., Коломыцева И.С., Сизова И.Н., Волыкова М.А., Шибанова И.А. Роль субклинического воспаления в прогрессировании

мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2014;54(8):19-25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22392199>.

23. Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., Weaver W.D., Östlund O., Wallentin L., STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the

STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. doi:10.1161/JAHA.116.005077.

24. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленикова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н.,

Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

25. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(2):114-124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008.

References

- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- Barbarash L.S., Sumin A.N., Bezdenezhnykh A.V., Zhuchkova E.A., Barbarash O.L. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Kompleksnyye problemy serdechno-sudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(3):4-11. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
- Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L., Ohman E.M., Hirsch A.T., Röther J., Salette G., Goto S., Smith S.C. Jr, Liao C.S., Wilson P.W., Steg P.G. REDUCTION of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDUCTION of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318-2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
- Gerald F., Fowkes R., Low L.P. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27:1861-1867. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114.
- Van der Meer M.G., Cramer M.J., van der Graaf Y., Appelman Y., Doevendans P.A., Naotho H.M. The impact of polyvascular disease on long-term outcome in percutaneous coronary intervention patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(3):231-9. doi: 10.1111/eci.12222.
- Tmoyan N., Ezhov M., Afanasieva O., Balakhonova T., Pokrovsky S. Lipoprotein(a) level as a discriminator of severe peripheral atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;263:65-66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.219.
- Tmojan N.A., Afanasieva O.I., Zotikov A.E., Klesareva E.A., Abdulgamidov M.M., Ezhov M.V., Pokrovsky A.V., Pokrovsky S.N. Raised level of lipoproteid(a) as a predictor of cardiovascular complication post revascularization of the lower extremities arteries. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):7-12. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12.
- Dong M., Jiang X., Liao J.K., Yan B.P. Elevated rho-kinase activity as a marker indicating atherosclerosis and inflammation burden in polyvascular disease patients with concomitant coronary and peripheral arterial disease. *Clin Cardiol*. 2013;36(6):347-51. doi: 10.1002/clc.22118.
- Schade D.S., Eaton R.P. Residual Cardiovascular Risk – Is Inflammation the Primary Cause? *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2018;(8):59-69. doi: 10.4236/wjcd.2018.81007.
- Patel K.V., Pandey A., de Lemos J.A. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation*. 2018;137(24):2551-2553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035289.
- Ridker P.M. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res*. 2017;120(4):617-619. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310527.
- Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37(22):1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024.
- Vidakovic R., Schouten O., Kuiper R., Hoeks S.E., Flu W.J., van Kuijk J.P., Goei D., Verhagen H.J., Neskovic A.N., Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(4):435-40. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.05.006.
- Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.D. Jr, DePalma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C. Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
- Toubout P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarencu P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Naqvi T., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.C., Taylor A., Vicaut E., Woo K.S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145.
- Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Creager M.A., Diehm C., Fowkes F.G., Hiatt W.R., Jönsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M.M., Norgren L., Pande R.L., Preux P.M., Stoffers H.E., Treat-Jacobson D.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276f6bc.
- Aboyans V. Polyvascular Disease: Definition, Epidemiology, Relevance. In: Lanzer P. (ed.) *PanVascular Medicine*. Second Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2015:4779-4810.
- Barbarash O.L., Kashtalov V.V. A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize the prognosis? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(16):32-38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-32-38.
- Munkhaugen J., Otterstad J.E., Dammen T., Gjertsen E., Moum T., Husebye E., Gullestad L. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(9):923-931. doi: 10.1177/2047487318768940.
- Blanco M., Sobrino T., Montaner J., Medrano V., Jiménez C., Masjuan J., Gómez-Escalonilla C., de Luis P., Arboix A., Castillo J.; MITICO Study. Stroke with polyvascular atherothrombotic disease. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):587-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.041.
- Rein P., Saelly C.H., Silbernagel G., Vonbank A., Mathies R., Drexler H., Baumgartner I. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):299-303. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.021.
- Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Kashtalov V.V., Kolomytseva I.S., Sizova I.N., Volykova M.A., Shibanova I.A. The Role of Subclinical Inflammation in Progression of Multifocal Atherosclerosis During One Year After Myocardial Infarction. *Kardiologiya = Kardiologia*. 2014;54(8):19-25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22392199>.
- Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., Weaver W.D., Östlund O., Wallentin L., STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. doi:10.1161/JAHA.116.005077.
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganян R.A., Kalina A.M., Karamnova N.S., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Kukharchuk V.V., Lukyanov M.M., Maslennikova G.Ya., Martsevich S.Yu., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Oganov R.G., Popovich M.V., Sokolova O.Yu., Sukhareva O.Yu., Tkacheva O.N., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yufereva Yu.M., Yavelov I.S. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(2):114-124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008.

Информация об авторах:

Генкель Вадим Викторович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: henkel-07@mail.ru

Кузнецова Алла Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: kuzja321@mail.ru,

Сумеркина Вероника Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Салашенко Алексей Олегович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: salachenko@hotmail.com

Лебедев Евгений Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., профессор, завкафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim V. Genkel, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: henkel-07@mail.ru

Alla S. Kuznetsova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: kuzja321@mail.ru,

Veronika A. Sumerkina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Aleksey O. Salashenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: salachenko@hotmail.com

Evgeniy V. Lebedev, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

Igor I. Shaposhnik, Cand. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Современные возможности контроля артериального давления и снижения сердечно-сосудистых рисков.

По материалам XXVI конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио Саммита

Ю.В. Евсютина✉, ORCID: 0000-0003-0139-9773, e-mail: evsyutina.yulia@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Артериальная гипертензия является лидирующим сердечно-сосудистым заболеванием и основным сердечно-сосудистым фактором риска. Современные антигипертензивные препараты позволяют контролировать уровень артериального давления на протяжении 24 часов, что ассоциировано с улучшением прогноза и повышением качества жизни. Вариабельность артериального давления является важным параметром оценки эффективности антигипертензивной терапии. Ключевыми принципами лекарственной терапии при артериальной гипертензии можно назвать: приверженность, использование комбинированной терапии, назначение фиксированных комбинаций.

Одной из главных тем, обсуждаемых в рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио Саммита, являлась артериальная гипертензия (АГ).

В настоящее время, по подсчетам экспертов, 1 млрд людей в мире страдают АГ. Учитывая рост частоты ожирения и состояний, ассоциированных с ним, а также увеличение продолжительности жизни, к 2025 г. ожидают, что число пациентов с гипертензией достигнет 1,5 млрд [1]. В России также отмечается рост лиц с повышенным уровнем АД. Как показано в крупном эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ, завершившемся в 2014 г., распространенность АГ по сравнению с данными мониторинга, проводимого в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», выросла с 39,7% (в том числе среди женщин – 40,5%, среди мужчин – 38,1%) до 43,4%, при этом наиболее значимый рост до 45,4% отмечен в мужской популяции [2].

Наибольшую трудность представляют пациенты с АГ высокого риска. Для этой группы больных характерны низкая физическая активность, несбалансированное питание и высокое потребление соли, сочетание ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, низкая приверженность терапии и подчас недооценка самими пациентами сердечно-сосудистых рисков. Согласно современным представлениям, АГ отождествляется с состоянием раннего ускоренного старения сердечно-сосудистой системы. Отдельное внимание в рамках конгресса «Человек и лекарство» было уделено осложнениям АГ и их профилактике. Эта тема, ежегодно обсуждаемая на конгрессе, привлекает большую аудиторию. Инфаркт миокарда и инсульт являются всем известными осложнениями АГ. Также в XXI в. к ним относятся сердечная недостаточность, в том числе с сохранной фракцией выброса, фибрилляция предсердий на фоне гипертрофии миокарда левого желудочка, хроническая болезнь почек и деменция.

Метаболический синдром (МС) тесно связан с АГ. Так, по данным консорциума MARE, чем больше компонентов МС, тем больше ригидность стенки артерий [3]. Хроническая болезнь почек является частым осложнением АГ, ведь именно пациенты с гипертензией и диабетом являются

основной популяцией, нуждающейся в гемодиализе. В связи с этим необходимо периодически проводить исследование мочи у больных АГ с целью раннего выявления микроальбуминурии и ее последующей коррекции.

Одним из главных звеньев патогенеза АГ является ангиотензин II. Именно он ответственен за вазоконстрикцию, воспаление и гипертрофию сосудистой стенки. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) играют ключевую роль в лечении АГ и ее осложнений. Важно подчеркнуть, что АРА, по данным метаанализа (22 клинических исследования с 143 тыс. участников), ассоциированы с наименьшей частотой сахарного диабета в сравнении с другими антигипертензивными препаратами и плацебо [4]. Еще одной отличительной особенностью данного класса лекарственных препаратов является его нефропротективный эффект. При выборе конкретного антигипертензивного препарата или комбинации следует руководствоваться данными доказательной медицины и отдавать предпочтение молекулам, обеспечивающим наилучший контроль артериального давления (АД) и максимальную органопротекцию.

Когда мы говорим об АД, то в первую очередь подразумеваем его абсолютные значения. Однако не менее важным показателем является его вариабельность. Вариабельность АД – это колебания АД, превышающие его физиологические значения. Выделяют несколько типов вариабельности АД. В рамках визита – колебания АД на плечевой артерии при сравнении трех последовательных измерений в ходе одного визита к врачу либо колебания АД при самостоятельном измерении АД в домашних условиях [5]. Также имеют место суточная вариабельность АД (в периоды сна и бодрствования), вариабельность АД между визитами, вариабельность АД в разные дни, вариабельность АД в разные недели, вариабельность АД в разные сезоны.

Самой изученной вариабельностью АД является суточная вариабельность: АД достигает минимума около 3 часов утра, плавно нарастает до 5 часов утра и начинает резко увеличиваться за час до пробуждения. При этом у некоторых индивидуумов повышение АД в утренние часы носит патологический характер и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. В нескольких крупных исследованиях продемонстрировано, что в предутренние

часы наблюдается пик инсульта, инфаркта миокарда, а также внезапной сердечной смерти. В частности, в исследовании Каго К. и соавт. показано, что риск инсульта у больных с утренним подъемом АД более чем на 55 мм рт. ст. в 2,7 раза выше, чем у пациентов с величиной утреннего подъема менее 55 мм рт. ст. [6]. По данным метаанализа показано, что между 6 часами утра и 12 часами дня, по сравнению с другими суточными интервалами, на 40% выше риск инфаркта миокарда, на 29% выше риск внезапной смерти и на 49% выше риск инсульта. Это соответствует тому, что каждый 11-й инфаркт миокарда, каждая 15-я внезапная смерть и каждый 8-й инсульт ассоциируются с утренним повышением АД. Именно поэтому наиболее эффективными антигипертензивными препаратами являются те, которые контролируют вариабельность АД в ранние утренние часы.

Важной темой открытых дискуссий и практических школ, проводимых в рамках конгресса «Человек и лекарство», стала рациональная антигипертензивная терапия.

В 2018 г. были опубликованы новые европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ [7]. Выделены основные принципы фармакотерапии:

- приверженность – это ключевой фактор успешного лечения АГ,
- комбинированная терапия признана наиболее эффективной терапией у большинства пациентов,
- приверженность терапии лучше при приеме одной таблетки.

Увеличивается количество доказательств, что низкая приверженность лечению в совокупности с инерцией врача (т.е. отсутствие терапевтического действия, когда АД пациента не поддается контролю) – самая важная причина плохого контроля АД.

В новых европейских рекомендациях были представлены несколько алгоритмов по выбору лекарственной терапии при АГ, в частности алгоритм выбора терапии при неосложненной АГ.

При выборе антигипертензивной терапии у больных с неосложненной АГ сразу рекомендуется начинать с комбинированной терапии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста рецепторов ангиотензина совместно с блокатором кальциевых каналов. При этом предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям. Монотерапия возможна только у пациентов низкого риска с АГ 1-й степени (систолическое АД < 150 мм рт. ст.) или у очень пожилых (≥80 лет) или ослабленных пациентов.

В случае отсутствия адекватного снижения АД на фоне двойной комбинации логичным шагом является усиление лечения с назначением трех антигипертензивных препаратов: как правило, блокатора ренин-ангиотензиновой системы, блокатора кальциевых каналов и диуретика. По данным клинических исследований, тройная комбинация должна обеспечить контроль АД более чем у 80% больных [9].

Третьим шагом на пути достижения целевых показателей АД при резистентной АГ является тройная комбинация в сочетании со спиронолактоном или другим

препаратом. Доза спиронолактона должна составлять 25–50 мг/сут. В качестве альтернативы спиронолактону можно рассмотреть другой диуретик, альфа-блокатор или бета-блокатор. Помимо этого, у больных резистентной АГ следует рассмотреть возможность направления в специализированный центр для дальнейшего обследования и решения вопроса о лечении.

На протяжении многих лет бета-блокаторы являются неотъемлемой частью терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с АГ данный класс препаратов может быть использован на любом этапе лечения при сопутствующей сердечной недостаточности, после инфаркта миокарда, при ишемической болезни сердца, при фибрилляции предсердий, а также у женщин, планирующих беременность, или беременных [7].

В рамках конгресса «Человек и лекарство» проходила апробация клинического алгоритма по диагностике и лечению АГ в амбулаторной практике с использованием компьютерных технологий и очных коммуникаций. Результаты работы скоро будут доступны широкой аудитории.

При лечении АГ важно понимать, к каким целевым значениям АД стремиться. Первичной целью для всех пациентов должно быть снижение АД < 140/90 мм рт. ст. При этом у пациентов в возрасте 18–64 лет с АГ в сочетании с сахарным диабетом или инсультом/транзиторной ишемической атакой или ишемической болезнью сердца целью лекарственной терапии при условии ее переносимости должен стать показатель систолического АД от 120 до 130 мм рт. ст. У пациентов до 65 лет с сопутствующей хронической болезнью почек целью антигипертензивной терапии следует считать уровень систолического АД от 130 до 139 мм рт. ст. У пациентов 65 лет и старше целевым уровнем систолического АД считается 130–139 мм рт. ст. при хорошей переносимости терапии. Что касается цифр диастолического АД, то у всех больных оно составляет 70–79 мм рт. ст.

Важно подчеркнуть, что достижению вышеперечисленных целевых значений АД во многом способствует хорошая приверженность терапии. Вопрос «как повысить приверженность лечению?» неоднократно поднимался на научных заседаниях конгресса «Человек и лекарство». Следует помнить, что приверженность зависит не только от врача, который должен преподнести информацию в доступном виде, но и от самого пациента (здесь важен самоконтроль АД, школы для пациентов, участие семьи), а также системы здравоохранения (софинансирование, повышение доступности препаратов) и фармацевтических компаний (упаковки с напоминаниями, большие фасовки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия остается глобальной сердечно-сосудистой проблемой, диагностика и лечение которой значительно улучшились в последнее время. При выборе антигипертензивной терапии предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям. Достижение целевых значений артериального давления должно стать основной задачей медикаментозной терапии.



Список литературы / References

- Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczak L., Alexander L., Estep K., Hassen Abate K., Akinyemiju T.F., Ali R., Alvis-Guzman N., Azzopardi P., Banerjee A., Barnighausen T., Basu A., Bekele T., Bennett D.A., Biadgilign S., Catalá-López F., Feigin V.L., Fernandes J.C., Fischer F., Gebru A.A., Gona P., Gupta R., Hankey G.J., Jonas J.B., Judd S.E., Khang Y.H., Khosravi A., Kim Y.J., Kimokoti R.W., Kokubo Y., Kolte D., Lopez A., Lotufo P.A., Malekzadeh R., Melaku Y.A., Mensah G.A., Misganaw A., Mokdad A.H., Moran A.E., Nawaz H., Neal B., Ngalesoni F.N., Ohkubo T., Pourmalek F., Rafay A., Rai R.K., Rojas-Rueda D., Sampson U.K., Santos I.S., Sawhney M., Schutte A.E., Sepanlou S.G., Shifa G.T., Shiue I., Tedla B.A., Thrift A.G., Tonelli M., Truelsen T., Tsilimparis N., Ukwaia K.N., Uthman O.A., Vasankari T., Venketasubramanian N., Vlassov V.V., Vos T., Westerman R., Yan L.L., Yano Y., Yonemoto N., Zaki M.E., Murray C.J. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. doi: 10.1001/jama.2016.19043.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова 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., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова Э.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;(4):4–14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Scuteri A., Laurent S., Cucca F., Cockcroft J.A., Cunha P.G., Mañas L.R., Mattace Raso F.U., Muijsan M.L., Ryliškytė L., Rietzschel E., Strait J., Vlachopoulos C., Völzke H., Lakatta E.G., Nilsson P.M. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):486–91. doi: 10.1177/2047487314525529.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
- Феськова А.А., Перцев А.В., Резова Н.В. Вариабельность артериального давления у лиц молодого возраста. *Молодой ученый*. 2017;(55):92–95. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/139/39130/>.
- Kario K., Pickering T.G., Umeda Y., Hoshida S., Hoshida Y., Morinari M., Murata M., Kuroda T., Schwartz J.E., Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401–6. doi: 10.1161/01.cir.0000056521.67546.a.
- 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. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):143–228. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hypertesc.pdf>.
- Volpe M., Rump C.L., Ammentorp B., Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012;32:649–4. doi: 10.2165/11636320-000000000-00000.