

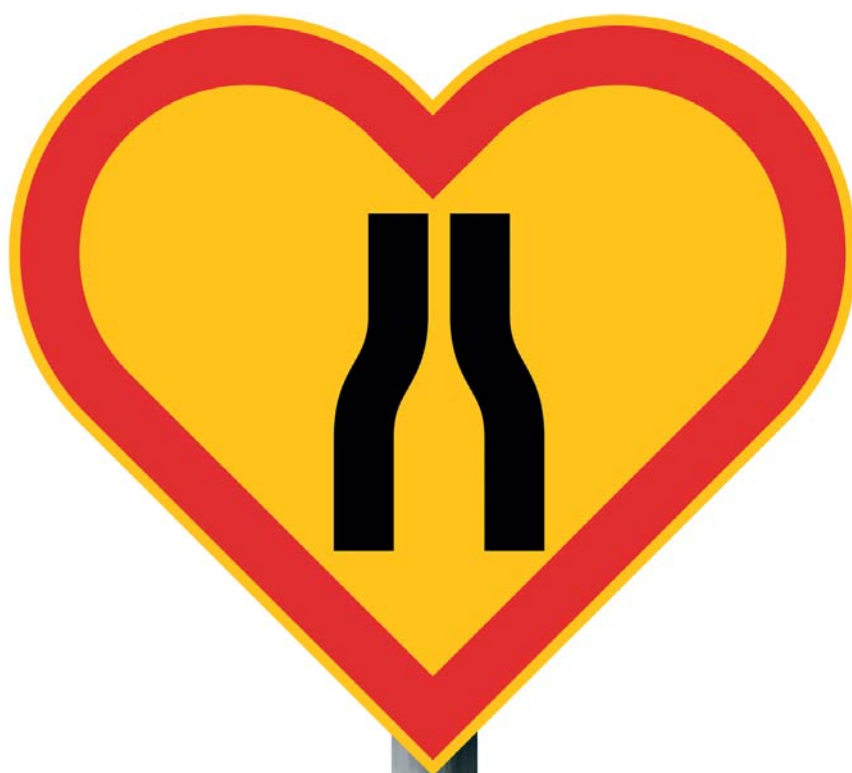


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 14

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

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

Редакторы: Ксения Кириллова
Людмила Головина, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
Наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(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.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 сентября 2020 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 пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям 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 Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются 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	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.03.2020
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.05.2020
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.05.2020
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2020
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2020
№11	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.07.2020
№12	Дерматология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2020
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2020
№16	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.10.2020
№17	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.10.2020
№18	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2020
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2020



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

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

Editorial team: Ksenia Kirillova
Lyudmila Golovina, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

TeL/fax: +7 (495) 780-34-25 (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.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

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 mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.

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

Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on September 30, 2020.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

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:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	



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:

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 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*)

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*)

Вялков 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*)

Гнусев 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*)

Семиглазов 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*)

Фассахов 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*)

Шляhto Е.В., 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) (*кардиология*)

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

**Editor in Chief of the Journal:**

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:

Dmitriy A. Napalkov, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, 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 Vandeplass, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, 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. Gasilina, 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., Sverzhhevskiy 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 (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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 (St 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, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St 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 (St 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*)

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

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, Belarus) (*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. Voino-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, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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. Открытия и события	7
Артериальная гипертензия	
Экспертный круглый стол: применение рамиприла при артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Взгляд терапевта и кардиолога	16
Дислипидемия	
И.А. Алексеева, М.В. Ежов	
Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии	26
Сердечная недостаточность	
В.С. Никифоров	
Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан – новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности	34
М.Н. Синькова, Л.К. Исаков, М.А. Синьков, Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Гуляева	
Новое в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа	40
Антитромботическая терапия	
И.С. Явелов	
Апиксабан при неклапанной фибрилляции предсердий и лечении венозных тромбозомболических осложнений: универсальное преимущество по безопасности у разных категорий больных	48
Коморбидный пациент	
И.И. Шапошник, В.В. Генкель	
Противоопухолевые эффекты сердечно-сосудистых препаратов	56
А.М. Есаян, А.Р. Ринд	
Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе – акцент на коррекцию гиперфосфатемии	64
Г.Н. Гороховская, А.И. Мартынов, В.Л. Юн, М.М. Петина	
Современный взгляд терапевта на проблему железодефицитной анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией	70
А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербовая, Ю.А. Долгих	
Симбиоз кардиологии и эндокринологии	80
В.П. Лупанов	
Несердечно-сосудистая коморбидность при хронических коронарных синдромах (обзор новых Европейских рекомендаций – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов)	90

Content

News, discoveries and events	7
Arterial hypertension	
Expert roundtable: use of ramipril to treat hypertension in elderly patients. The view of the GP and cardiologist	16
Dislipidemia	
I.A. Alekseeva, M.V. Ezhov Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy	26
Heart failure	
V.S. Nikiforov Combined drug sacubitril/valsartan – a new era of treatment of chronic heart failure	34
M.N. Sinkova, L.K. Isakov, M.A. Sinkov, E.Yu. Plotnikova, E.N. Gulyaeva New approach for the rehabilitation of patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes	40
Antithrombotic therapy	
I.S. Yavelov Apixaban in non-valvular atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: universal safety advantage in different categories of patients	48
Comorbid patient	
I.I. Shaposhnik, V.V. Genkel Antitumor effects of cardiovascular drugs	56
A.M. Essaian, A.R. Rind Cardiovascular problems in dialysis patients – focus on correcting hyperphosphatemia	64
G.N. Gorohovskaya, A.I. Martynov, V.L. Yun, M.M. Petina The modern view of general practitioner on the problem of iron deficiency anemia in patients with cardiovascular pathology	70
A.F. Verbovoy, N.I. Verbovaya, Y.A. Dolgikh Symbiosis of cardiology and endocrinology	80
V.P. Lupanov Non-cardiovascular comorbidities in patients with chronic coronary syndromes (review) (2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes)	90

Экспертный круглый стол: применение рамиприла при артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Взгляд терапевта и кардиолога

В современной структуре сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов лидирующие позиции по-прежнему занимает артериальная гипертензия, которая может приводить к жизнеугрожающим состояниям – инсульту и инфаркту. Нередко пациент даже не подозревает о наличии у него гипертонической болезни, и терапия не проводится. Ситуацию также усугубляет широко распространенное сочетание сопутствующих артериальной гипертензии заболеваний и поражение органов-мишеней. С вопросами о современных путях решения этой проблемы мы обратились к ведущим отечественным специалистам: врачу-терапевту Дмитрию Ивановичу Трухану – доктору медицинских наук, доценту, профессору кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета, и врачу-кардиологу Ольге Дмитриевне Остроумовой – доктору медицинских наук, заведующей кафедрой терапии и полиморбидной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, профессору кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета).

Expert roundtable: use of ramipril to treat hypertension in elderly patients. The view of the GP and cardiologist

Arterial hypertension that can lead to the life-threatening conditions such as stroke and myocardial infarction still holds leading positions in the current cardiovascular disease profile in elderly patients. The patients often are not even aware of the existence of their hypertension, and therapy is not conducted. The situation is also aggravated by the widespread combination of concomitant arterial hypertension diseases and target organ damage. We asked our questions about modern ways to solve the problem to the leading domestic experts: GP Dmitry I. Trukhan, Dr. of Med. (Sci.), Associate Professor, Professor of Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University, and Cardiologist Olga D. Ostroumova, Dr. of Med. (Sci.), Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Нашу беседу мы начали с вопросов к Дмитрию Ивановичу Трухану:

– Уважаемый Дмитрий Иванович, артериальная гипертензия в РФ по-прежнему остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, несмотря на усилия ученых, врачей и системы здравоохранения. В чем Вы видите причину такой ситуации?

– Это обусловлено как широким распространением данного заболевания, отсутствием контроля АД даже при медикаментозной терапии у значительной части пациентов, так и тем, что АГ, являясь самостоятельным заболеванием, выступает важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых катастроф – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в стране.

В исследовании, проведенном в конце 2010-х гг. в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», распространенность АГ составила 40,8% [1].



Дмитрий Иванович Трухан

Позднее крупнейшее российское исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ)» выявило АГ у 33,8% обследованных лиц из представительных выборок 11 регионов РФ [2]. Однако категория включенных в него ограничивалась возрастными рамками 25–64 года, т. е. исключала популяцию лиц, в которой повышение АД наиболее распространено. Но и в этом исследовании отмечалось нарастание частоты повышенного АД с возрастом. Выполненное под эгидой ВОЗ

в 2007–2010 гг. «Исследование проблем глобального старения и здоровья взрослых людей» (SAGE) показало, что распространенность АГ в российской популяции увеличивается с 47% среди лиц 50–69 лет до 65,2% в группе населения в возрасте 70 лет и старше [3]. Эти данные соответствуют общей мировой тенденции значительного нарастания частоты АГ с увеличением возраста.

– Диагностические возможности сегодня продолжают совершенствоваться, и у пациента, тем более пожилого, уже редко встречается лишь одно заболевание. Как взаимосвязаны коморбидность и АГ?

– Действительно, в настоящее время в большинстве клинических случаев присутствует сочетанная или сопутствующая патология. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи).

К фундаментальным базисным причинам коморбидности относится не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов, временная причинно-следственная связь между болезнями, а также ситуации «одна болезнь как осложнение другой», «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни». Выделяется также целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические; ятрогенные; социальные; экологические; сосудистые (атеросклероз); инфекционные (хроническая инфекция); инволютивные изменения [4].

Артериальную гипертензию, безусловно, можно отнести к факторам, способствующим развитию коморбидности у пациентов клиники внутренних болезней. К наиболее частым коморбидным сочетаниям сегодня относятся АГ + ИБС, АГ + ХСН, АГ + СД, АГ + ХБП.

Частое (более 80%) сочетание АГ и ИБС наглядно демонстрируют данные крупного международного проспективного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), составленного на основании сведений о 67 888 больных с хроническим атеросклерозом различной локализации, собранных в 44 странах мира, включая Россию. При этом отмечается недостаточный контроль уровня АД у больных АГ и ИБС. Уровень АД выше 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 40–65% пациентов в различных регионах мира, при этом наибольший процент отмечался в странах Восточной Европы (в т. ч. и в России).

АГ в РФ является основной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 95,5% случаев. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН.

Сочетание АГ и СД требует особого внимания в клинической практике, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению СС-смертности. АГ является одновременно инициирующим фактором, а в дальнейшем и фактором, способствующим прогрессированию ХБП.

Безусловно, наличие коморбидных состояний необходимо учитывать при лечении пациентов с АГ.

– Основная цель лечения гипертензии – нормализация АД?

– Действительно, непосредственная цель антигипертензивной терапии – снизить АД до целевого уровня и изо дня в день поддерживать его на этом уровне в течение

суток, не допуская при этом чрезмерного снижения АД на maximum действия антигипертензивных препаратов и не ухудшая качества жизни больного.

Но необходимо помнить и о промежуточной (предотвратить возникновение структурно-функциональных изменений в органах-мишенях или вызвать их обратное развитие) и конечной (предотвратить развитие нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной и почечной недостаточности и в конечном итоге улучшить отдаленный прогноз жизни) целей лечения АГ.

Таким образом, антигипертензивный препарат должен не только эффективно снижать повышенное АД, но и обладать органопротективными свойствами и обеспечивать благоприятный прогноз.

– В соответствии с российскими и международными рекомендациями основой антигипертензивной терапии, направленной на снижение АД и уменьшение числа СС-событий, являются 5 классов препаратов: ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция (АК), и диуретики. Какая группа предпочтительнее с точки зрения терапевта?

– Сегодня не существует идеального препарата, который был бы эффективен у любого пациента с повышенным АД. У каждой группы препаратов есть преимущественные показания к их применению, а также относительные и абсолютные противопоказания.

Наиболее используемой группой антигипертензивных препаратов в клинической практике являются ингибиторы АПФ (ИАПФ), которые уменьшают влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего артериальной вазоконстрикции и секреции альдостерона. Основным преимуществом ИАПФ является их доказанное благоприятное воздействие при разнообразных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и положительное влияние на поражения органов-мишеней. Показаниями к преимущественному применению ИАПФ у пациента с АГ являются наличие у пациента ИБС, ХСН, атеросклероз сонных артерий, гипертрофии и дисфункции левого желудочка, фибрилляции предсердий, сахарного диабета и метаболического синдрома, протеинурии/микроальбуминурии, диабетической и недиабетической нефропатии.

К числу наиболее изученных представителей группы ИАПФ относится препарат рамиприл. Первые исследования клинического применения рамиприла при АГ появились 35 лет назад. В дальнейшем были проведены многочисленные контролируемые исследования, в которых рамиприл продемонстрировал свою высокую эффективность и безопасность.

Набор показаний к применению рамиприла очень актуален в эпоху преобладания коморбидных пациентов: АГ; ХСН, в т. ч. после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой; диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия); снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или коронарной

смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

Два последних показания приобретают особенно большое значение из-за того, что во всем мире, и в России в частности, растет число пациентов с таким коморбидным состоянием, как СД 2-го типа, а также больных, перенесших кардиохирургические вмешательства [5].

– Дмитрий Иванович, какими основными органопротективными эффектами обладает рамиприл?

– К основным органопротективным эффектам рамиприла относятся кардиопротективный и нефропротективный эффекты. В рамках круглого стола с участием кардиолога и терапевта остановлюсь на нефропротективном эффекте, который был подтвержден в ряде клинических исследований.

В многоцентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ATLANTIS (ACE-Inhibitor trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-dependent Subjects) было продемонстрировано, что рамиприл в значительной степени снижал микроальбуминурию (МАУ) и препятствовал ее прогрессированию у больных СД 1-го типа. При этом не было выявлено значимых различий при терапии рамиприлом в дозе 1,25 и 5 мг/сут [6].

В спутниковом исследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation) изучали динамику МАУ, сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД 2-го типа на фоне лечения рамиприлом в дозе 10 мг/сут [7]. Оценивали уровень экскреции альбумина с мочой и индекс альбумин/креатинин в начале исследования, через 1 год и в конце исследования (через 4,5 года) и частоту развития явной нефропатии (уровень экскреции альбумина > 200 мкг/мин, или уровень альбуминурии > 300 мг/сут, или индекс альбумин/креатинин > 36 мг/ммоль). В ходе исследования в группе рамиприла отмечалось достоверное снижение уровня альбуминурии и индекса альбумин/креатинин [7].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy) по изучению нефропротективного эффекта рамиприла у пациентов с протеинурией, не связанной с диабетической нефропатией, приняли участие 352 пациента, которые были разделены на 2 группы в зависимости от исходного уровня протеинурии (1–3 и > 3 г/сут). В обеих группах пациенты были рандомизированы на 2 подгруппы и получали терапию рамиприлом или плацебо [8].

Результаты исследования показали, что рамиприл снижал темпы ухудшения клубочковой фильтрации и в два раза уменьшал риск развития терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с хронической нефропатией и протеинурией (3 г/сут и более) при отсутствии нарушений метаболизма глюкозы при сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами. При более продолжительном наблюдении было показано, что длительное лечение рамиприлом (36 мес. и более) уменьшает потребность таких пациентов в проведении гемодиализа [9].

В исследовании RamiPROT [10] у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 50 мл/мин и исходной протеинурией от 1 до 3 г/сут было показано дозозависимое нарастание нефропротективного эффекта рамиприла. При этом исследователи отметили, что если максимальную суточную дозу в 10 мг разбивали на два приема «утро – вечер», то нефропротективный эффект был выше, чем при однократном приеме той же дозы.

Важным для подтверждения нефропротективного эффекта рамиприла является исследование китайских ученых, в котором в период с 2001 по 2008 г. на Тайване под наблюдением находились более 136 тыс. пациентов с АГ + ХБП, средний период наблюдения составил 5,9 года [11]. У пациентов, принимавших рамиприл, на 7,6% ($p = 0,02$) снизился риск развития терминальной почечной недостаточности, на 56,9% ($p < 0,001$) – риск смертности от всех причин, на 7,5% ($p = 0,04$) – риск сердечно-сосудистой смертности.

В исследовании AASK (African American Study of Kidney disease and hypertension) приняли участие 1 094 афроамериканца в возрасте от 18 до 70 лет с заболеваниями почек (скорость клубочковой фильтрации 20–65 мл/мин). Проводилось сравнение влияния трех классов антигипертензивных препаратов на СКФ при АГ. Пациенты были рандомизированы в группы терапии метопрололом в дозе 50–200 мг/сут ($n = 441$), амлодипином – 5–10 мг/сут ($n = 217$) и рамиприлом – 2,5–10 мг/сут ($n = 436$). Общая длительность приема препаратов составляла от 3 до 6,4 года. Конечными точками исследования были: снижение СКФ от исходной на 50% и более, терминальная почечная недостаточность и смерть. Рамиприл по сравнению с атенололом и амлодипином достоверно снижал риск развития конечных точек (на 38% против 22%) [12].

В текущем 2020 г. опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, проведенного в 14 немецких педиатрических отделениях, в котором в течение трех-шести лет плюс шесть месяцев наблюдения изучалось применение рамиприла у детей с синдромом Альпорта – редким генетическим заболеванием, которое характеризуется гломерулонефритом, прогрессирующей почечной недостаточностью, нейросенсорной тугоухостью и поражением глаз [13]. В группе детей, принимавших рамиприл, исследователями отмечено уменьшение риска прогрессирования заболевания почти вдвое (ОР 0,51, 95% 0,12–2,20) в сочетании с уменьшением прогрессирования протеинурии и снижением СКФ. Авторы исследования отмечают безопасность раннего начала терапии рамиприлом и поддерживают надежду на возможность замедления почечной недостаточности на многие годы, подчеркивая значение превентивной терапии.

Приведенные результаты исследований подтверждают выраженный нефропротективный эффект рамиприла, что важно для первичной и вторичной профилактики патологии почек. Прием рамиприла пациентами, имеющими риск возникновения или прогрессирования заболеваний почек, способен в значительной степени улучшить их прогноз.

– Каковы терапевтические возможности рамиприла в комплексной терапии коморбидных пациентов с АГ и СД?

– Как уже было отмечено, в ATLANTIS и MICRO-HOPE был продемонстрирован антипротеинурический эффект (в частности, подавление микроальбуминурии) при лечении рамиприлом больных СД 1-го и 2-го типа.

В первом крупном международном исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в котором оценивалось влияние рамиприла на отдаленные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с высоким риском, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или СД в сочетании с другими факторами риска [14], было показано снижение риска сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов высокого риска на фоне терапии рамиприлом на 22% ($p < 0,001$), а в подгруппе пациентов с СД – на 25%. Кроме этого, у пациентов с СД в исследовании HOPE на фоне лечения рамиприлом был отмечен лучший гликемический контроль, о чем свидетельствовали более низкие значения гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

В исследованиях HOPE и AASK было отмечено, что применение рамиприла у пациентов с АГ предотвращает развитие СД ($OR = 0,66$ и $OR = 0,64$ соответственно).

В четырехлетнем проспективном параллельном исследовании ADAPT (ACE inhibitor-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes) было отмечено, что в группе рамиприла частота развития новых случаев СД была достоверно меньше, чем в группе «бета-адреноблокатор/тиазид», уже через 3 года – 24,4% против 29,5% ($p < 0,05$), при этом снижение относительного риска составило 17% ($OR = 0,83$) [15].

В исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and/or rosiglitazone) [16] была проведена оценка уменьшения выраженности СД на фоне лечения рамиприлом и/или розиглитазоном. Исследование включало 5 269 пациентов и длилось 3,5 года, и полученные результаты продемонстрировали связь применения рамиприла с достоверным увеличением на 16% ($OR 1,16$, 95% ДИ 1,07–1,27; $p = 0,001$ по сравнению с плацебо) случаев конверсии нарушенного уровня глюкозы натощак и нарушенной толерантности к глюкозе до нормогликемии. Кроме того, рамиприл достоверно снижал уровень глюкозы в плазме крови спустя 2 ч после перорального приема на 0,3 ммоль/л (7,5 ммоль/л в группе рамиприла и 7,8 ммоль/л в группе плацебо, $p = 0,01$).

В крупном ретроспективном когортном анализе исследователями был изучен эффект влияния разных ИАПФ на смертность в общей группе пациентов с АГ ($n = 989\,489$), а также в подгруппе пациентов с АГ и СД. Среди других ингибиторов АПФ (каптоприла, эналаприла, фозиноприла) рамиприл оказался наиболее эффективным у пациентов с сочетанием АГ и СД [17].

Таким образом, назначение рамиприла снижает риск развития СД, а у пациентов с уже развившимся СД оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен и способствует улучшению гликемического контроля.

– В ситуации пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Предметом дискуссий является вопрос о влиянии приема ИАПФ или БРА на увеличение риска инфицирования и более тяжелого течения COVID-19. Что Вы можете сказать об этой проблеме?

– В Национальном консенсусе – 2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [18] отмечено, что эти выводы были сделаны на основании первоначальных сообщений из Китая и последующих доказательств того, что наличие коморбидных состояний, таких как АГ, ХСН, ИБС, СД, заболевания почек, и возраста старше 70 лет связано с более тяжелым течением и повышенным риском смерти у госпитализированных пациентов, инфицированных COVID-19. Предположение о неблагоприятных эффектах приема ИАПФ или БРА возникло из-за того, что вирус связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) для проникновения в клетки, и было основано на результатах небольших исследований на животных, показавших увеличение активности АПФ2-рецепторов коры почек крыс на фоне лечения ИАПФ лизиноприлом и БРА лозартаном, в то время как на людях эффект компенсаторного повышения АПФ2 не показан.

Четкий ответ на этот вопрос дают упомянутый выше Национальный консенсус и клинические рекомендации РКО «Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19» [19], в которых отмечено, что в настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ИАПФ, АРА или другими блокаторами РААС на исходы у пациентов с COVID-19.

Рекомендуется продолжать терапию блокаторами РААС у пациентов, уже получающих их по показаниям (АГ, ИБС, СН). Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, инсульт). Не следует добавлять или отменять терапию блокаторами РААС, за исключением действий, основанных на стандартной клинической практике [20].

Безопасность применения рамиприла в период пандемии новой коронавирусной инфекции продемонстрирована в рамках продолжающегося рандомизированного клинического исследования RASTAVI (NCT03201185) в 14 центрах Испании, в котором изучается эффективность препарата после успешной транскатетерной замены аортального клапана [20]. В исследование были включены 102 пациента (50 – принимающие рамиприл и 52 – контрольная группа). Средний возраст составил $82,3 \pm 6,1$ года, 56,9% мужчин. Среднее время лечения рамиприлом 6 мес. У 11 пациентов (10,8%) была диагностирована инфекция COVID-19 (6 – в контрольной группе и 5 – получающих рамиприл). Риск COVID-19 был повышен у пациентов старшего возраста ($p = 0,019$), больных с фибрилляцией предсердий ($p = 0,066$), более низким гематокритом ($p = 0,084$).

и большим количеством сопутствующих заболеваний ($p = 0,065$). Кислородотерапия и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовались 4,9% больных (2 пациента в группе рамиприла и 3 в группе контроля), и 4 из них умерли (по два в каждой рандомизированной группе). Единственным фактором, повышающим уровень смертности, был более высокий индекс массы тела ($p = 0,039$).

– Дмитрий Иванович, как выбрать конкретный препарат в рамках МНН рамиприл?

– Одна из основных проблем рациональной фармакотерапии – выбор между оригинальным препаратом и генерическим. Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства стали важнейшей составляющей фармацевтического рынка. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [21].

Сегодня к общепринятым методам доказательства эквивалентности лекарственных препаратов относятся: 1) сравнение фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость *in vitro*); 2) сравнение фармакокинетической эквивалентности (изучение биоэквивалентности на здоровых добровольцах); 3) сравнение терапевтической эквивалентности. Понятие эквивалентности является одним из важнейших, но далеко не единственным критерием качества при сравнении генериков с оригинальными препаратами. Формальные требования для производства генериковых и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики – GMP [21].

Одним из первых генериков рамиприла является препарат Хартил® компании EGIS Pharmaceuticals, PLC (Венгрия), который соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам.

В открытом рандомизированном перекрестном сравнительном исследовании продемонстрирована терапевтическая эквивалентность генерического препарата рамиприла Хартил® оригинальному препарату Тритаце® у больных с АГ 1–2-й степени и высоким сердечно-сосудистым риском [22].

Эффективность и безопасность препарата Хартил® продемонстрированы не только в международных, но и в большом числе отечественных исследований и обзоров [23, 24].

Наличие на российском фармацевтическом рынке препарата рамиприла Хартил® повышает доступность коррекции АГ в различных клинических ситуациях, в т. ч. у коморбидных пациентов.

– Как принимать препарат Хартил®?

– При артериальной гипертензии. Обычно начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки утром (в этом случае можно применять таблетку 2,5 мг или 5 мг с риской). Если

при приеме препарата в этой дозе в течение 3 нед. и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2–3 нед. она может быть еще удвоена до максимально рекомендуемой суточной дозы – 10 мг/сут. В качестве альтернативы увеличению дозы до 10 мг/сут при недостаточной эффективности суточной дозы 5 мг возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов медленных кальциевых каналов.

При хронической сердечной недостаточности. Рекомендованная начальная доза – 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг с риской) 1 раз в сутки. В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1–2 нед. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, ее можно принимать как один раз в сутки, так и делить на два приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

При диабетической или недиабетической нефропатии. Рекомендованная начальная доза – 1,25 мг 1 раз в сутки (½ таблетки по 2,5 мг с риской). Дозу можно увеличивать до 5 мг 1 раз в сутки. При данных состояниях дозы более 5 мг 1 раз в сутки в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Рекомендованная начальная доза – 2,5 мг 1 раз в сутки (в этом случае можно применять таблетки 2,5 мг или 5 мг с риской). В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 нед. лечения, а в течение следующих 3 нед. лечения – увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

– Благодарим Вас, Дмитрий Иванович!

В продолжение темы мы задали вопросы Ольге Дмитриевне Остроумовой:

– Уважаемая Ольга Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, о современной стратегии и особенностях лечения АГ у пожилых пациентов.

– Лечение АГ у пациентов пожилого и старческого возраста имеет свои особенности. В первую очередь отличие состоит в наличии у части данных пациентов старческой астении (СА) – гериатрического синдрома, отличительной особенностью которого является снижение физиологического резерва и функций органов и систем, обусловленных возрастными изменениями, что может повышать риск возникновения неблагоприятных исходов, зависимости от посторонней помощи и летальности. Именно наличие или отсутствие СА во многом обуславливает выбор той или иной тактики ведения пациентов, и именно поэтому всем лицам пожилого и старческого возраста, обратившимся за медицинской помощью, рекомендуется проводить скрининг СА с помощью опросника «Возраст не помеха» [25].

Помимо этого, перед началом приема любых лекарственных препаратов и в процессе лечения необходимо регулярно осуществлять контроль функции почек и печени для рационального выбора антигипертензивного препарата (АГП) и расчета его дозы. Основными классами антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), используемыми для лечения пациентов 65 лет и старше, в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых 2020 г. [26], являются ИАПФ, БРА, ББ, АК и диуретики. Вопрос о выборе стартовой комбинации (предпочтительно фиксированная) или монотерапии решается индивидуально в зависимости от возраста, наличия или отсутствия СА. Также следует принимать во внимание функции печени и почек.

Комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ) у пожилых пациентов следует начинать с минимальных доз препаратов, постепенно ее титруя до достижения целевых значений АД, т. к. пожилые люди наиболее подвержены риску развития ортостатической гипотензии и падениям. Важно помнить, что пациенты пожилого и старческого возраста находятся в группе повышенного риска развития нежелательных реакций и других осложнений фармакотерапии, а потому необходимо регулярно (во время каждого визита таких пациентов к врачу) обращать внимание на появление новых либо прогрессирование уже имеющихся симптомов и синдромов [25].

Целевой уровень АД у пациентов 65 лет и старше составляет 130–139/70–79 мм рт. ст. при условии удовлетворительной переносимости [26]. У пациентов 80 лет и старше на начальных этапах АГТ следует рассмотреть вопрос о монотерапии ввиду склонности таких пациентов к гипотензии, ортостатическим реакциям, появлению новых или ухудшению уже имеющихся гериатрических синдромов, снижению функционального и/или когнитивного статуса. При этом не рекомендуется отмена медикаментозной АГТ на основании возраста, даже при достижении 80 лет, при условии, что лечение хорошо переносится, т. к. имеются весомые доказательства снижения смертности и серьезных, в т. ч. летальных, сердечно-сосудистых событий [25, 26].

Помимо фармакотерапии, важным аспектом лечения АГ у пожилых пациентов являются немедикаментозные методы терапии, включающие в себя мероприятия по изменению образа жизни. Они не только способствуют снижению АД сами по себе, но и уменьшают потребность в АГП, повышают эффективность АГТ и осуществляют коррекцию факторов риска, таких как дислипидемия, ожирение и др. К немедикаментозным методам лечения АГ относятся [25, 26]:

- ограничение (менее 5 г/сут) потребления соли;
- ограничение употребления алкоголя;

- увеличение потребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и продуктов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (например, оливкового масла), молочных продуктов низкой жирности, уменьшение потребления мяса;

- увеличение потребления пищи, богатой калием, кальцием и магнием;

- контроль массы тела.

Последняя рекомендация, правда, требует некоторого уточнения: пациентам 65 лет и старше с избыточной массой тела и ожирением I степени следует снижать вес только в том случае, если имеются весомые доказательства положительного влияния этой меры, т. к. у них возможно уменьшение мышечной массы, мышечной силы и физической активности [25].

– Каково место ИАПФ рамиприла в лечении АГ у пожилых пациентов?

– ИАПФ являются одними из основных классов ЛС, применяемых для контроля АД, в т. ч. у лиц пожилого и старческого возраста. Данная категория

пациентов с АГ в большинстве случаев входит в группу высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по причине наличия сопутствующего поражения органов-мишеней и коморбидной патологии, таких как ХБП, ХСН, СД и др.

Как и другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ИАПФ доказанно снижают риск терминальной ХБП и рекомендуются как наиболее эффективные препараты для уменьшения альбуминурии и замедления прогрессирования диабетической, гипертонической и некоторых других форм ХБП [26]. Например, в исследовании Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) [27], в котором принимали участие пациенты с АГ и недиабетической нефропатией, было показано, что прием ИАПФ рамиприла способствовал эффективному снижению АД и уменьшению протеинурии на 13%, тогда как в группе пациентов, не принимавших рамиприл, динамика была отрицательной: протеинурия увеличилась на 15%. При этом у пациентов, принимавших рамиприл, также на 30% реже наблюдалось прогрессирование ХБП.

В другом крупном ($n = 6\,423$, средний возраст $64,2 \pm 10,1$ года) многоцентровом исследовании RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyaságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése) [28] изучалась эффективность антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина. Было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение систолического артериального давления (САД) с $157,3 \pm 9,7$ до $130,9 \pm 8,8$ мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) с $91,2 \pm 5,3$ до $79,4 \pm 8,3$ мм рт. ст. Из пациентов, вошедших в данное исследование, 194 имели сопутствующую ХБП. У данной категории пациентов, помимо выраженного антигипертензивного эффекта (более



Ольга Дмитриевна Остроумова

половины достигли целевых значений АД), отмечалось и статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение функции почек (повышение скорости клубочковой фильтрации с $46,30 \pm 1,49$ до $49,00 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м²).

Следует отметить, что рамиприл имеет еще одно преимущество – двойной путь выведения, что повышает безопасность его применения у пациентов с нарушением функции почек¹.

– Ольга Дмитриевна, какие основные международные и российские исследования подтверждают эффективность рамиприла?

– Рамиприл является, пожалуй, одним из наиболее изученных препаратов из группы ИАПФ. Например, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [29], в которое в общей сложности вошло 9 297 пациентов высокого риска в возрасте 55 лет и старше, было показано, что рамиприл статистически значимо ($p < 0,001$) снижает риск развития инсульта – на 32% (ишемического – на 36%; геморрагического – на 26%), в т. ч. фатального инсульта – на 61%! При этом у пациентов, находящихся на терапии рамиприлом, статистически значимо ($p < 0,001$) снизился риск смерти от всех причин – на 26% (!) по сравнению с группой плацебо.

В субисследовании Micro-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes–Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 3 577 пациентов с СД из исследования HOPE (средний возраст 65,4 года), которые получали рамиприл или плацебо в течение 5 лет [30]. Комбинированной конечной точкой данного исследования был инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистой патологии. Данное клиническое исследование было завершено досрочно по этическим соображениям ввиду явного преимущества применения рамиприла у пациентов с АГ и СД. Было показано, что прием рамиприла снизил риск комбинированной конечной точки на 25% (95% ДИ 12–36, $p = 0,0004$); ИМ – на 22% (95% ДИ 6–36); инсульта – на 33% (95% ДИ 10–50); смерти от сердечно-сосудистых событий – на 37% (95% ДИ 21–51); смертности от всех причин – на 24% (95% ДИ 8–37); реваскуляризации – на 17% (95% ДИ 2–30); выраженной нефропатии – на 24% (95% ДИ 3–40, $p = 0,027$). Частота прогрессирования нефропатии (повышение соотношения альбумин/креатинин в моче) также была статистически значимо ниже в группе рамиприла.

Рамиприл обладает доказанными вазопротективными и антиатеросклеротическими свойствами. Так, в исследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E) [31], в котором с помощью УЗИ сонных артерий оценивали прогрессирование каротидного атеросклероза, обнаружено, что средняя скорость увеличения толщины комплекса интимы-медины сонной артерии в группе рамиприла была значительно меньше, чем в группе плацебо: 0,0137 и 0,0217 мм в год соответственно; $p = 0,035$.

– Какова эффективность рамиприла в снижении числа новых случаев СД?

– В исследовании HOPE [29], о котором уже говорилось ранее, а также когортном исследовании AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) [32–34] впервые было показано, что использование рамиприла у пациентов высокого риска не только способствует эффективному снижению АД, но и уменьшает риск развития СД на 34%.

В крупном ($n = 5\,269$) двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) [35] изучалось влияние рамиприла на риск развития новых случаев СД в сравнении с розиглитазоном. Период наблюдения в среднем составил 3 года. Пациенты, вошедшие в исследование, не имели патологии сердечно-сосудистой системы, но имели гипергликемию натощак или нарушенную толерантность к глюкозе. Все пациенты были рандомизированы в группу рамиприла (до 15 мг/сут) или плацебо (и розиглитазон или плацебо). К концу периода наблюдения в группе рамиприла по сравнению с группой плацебо было отмечено статистически значимо ($p = 0,001$) большее количество больных (на 16%), у которых произошло улучшение показателей углеводного обмена до нормогликемии (глюкоза крови < 110 мг/% натощак и < 140 мг/% через 2 ч после нагрузки глюкозой).

В другом открытом проспективном исследовании ADaPT (ACE inhibitor-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes) [15] в параллельных группах сравнивали риск возникновения СД на фоне двух разных режимов антигипертензивной терапии: группа 1 – рамиприл ± фелодипин или другой антагонист кальция, группа 2 – диуретик (любой) ± бета-адреноблокатор. В общей сложности в исследовании приняли участие 2 011 пациентов (средний возраст $69,1 \pm 10,3$ года), из которых 1 507 вошли в анализ в соответствии с протоколом (1 029 – в группе рамиприла и 478 – в группе диуретика). Через 4 года наблюдения новых случаев развития СД в группе рамиприла было зафиксировано меньше по сравнению с группой диуретика. При этом разница становилась статистически значимой в среднем через 3 года терапии (24,4% против 29,5%; $p < 0,05$). В группе рамиприла также наблюдалось значительное снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии ($p = 0,033$). Частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) была выше в группе диуретика (серьезные НЛР 15,4% в группе диуретика против 12,4% в группе рамиприла; $p < 0,05$; любые НЛР 26,6% в группе диуретика против 25,6% в группе рамиприла; $p =$ статистически недостоверно).

Если у пациента уже имеется СД, то именно рамиприл будет для него препаратом первого выбора в составе комбинированной терапии. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых – 2020 [25], всем пациентам с АГ и СД рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих

¹ Государственный реестр лекарственных средств России. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 10.07.2020).

комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение СС-риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС. Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению СС-смертности. При лечении пациентов с АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР, включая дислипидемию (назначение гиполипидемической терапии). Развитие диабетической нефропатии сопровождается очень высоким риском развития ССО, при этом необходимы контроль АД и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений [25].

– Что можно сказать о возможностях рамиприла при его назначении пожилому пациенту с сопутствующей ИБС и ХСН?

– Применение ИАПФ и БРА способствует обратному развитию и/или профилактике ПОМ, например гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ремоделированию мелких артерий и т. д. Данный факт особенно важен для лиц пожилого и старческого возраста ввиду высокой распространенности ПОМ, поэтому всем пациентам пожилого и старческого возраста с выявленной ГЛЖ рекомендуется применение ИАПФ или БРА в комбинации с АК или диуретиком [25].

ИАПФ показаны пациентам с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), которых очень много среди лиц пожилого и старческого возраста. Примерно каждый третий пациент после перенесенного острого ИМ страдает ХСН, причиной которой, как правило, является ремоделирование левого желудочка. ИАПФ способствуют обратному ремоделированию миокарда и тем самым улучшают состояние пациентов, имеющих в анамнезе ИМ и/или ХСН [25]. Так, в проспективном рандомизированном открытом исследовании со слепыми конечными точками Ramipril Cardioprotective Evaluation study (RACE) [36] было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка у пациентов, принимавших рамиприл.

В работе Н. Wienbergen et al. [37], в которой анализировалось влияние рамиприла и других ИАПФ на прогноз у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, было

показано, что прием рамиприла способствовал снижению смертности на 46% и частоты нелетальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на 35%.

Анализ результатов наблюдения всех пациентов, вошедших в рандомизированное исследование AIRE (the Acute Infarction Ramipril Efficacy) [38], показал, что смертность от всех причин была значительно ниже (17%) в группе получавших ИАПФ рамиприл по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (23%). Также анализ вторичных конечных точек (смерть, тяжелая/резистентная сердечная недостаточность, повторный инфаркт миокарда, инсульт) продемонстрировал снижение риска их возникновения на 19% (95% ДИ 5–13%, $p = 0,008$).

В последние годы больным пожилого и старческого возраста с ИБС все чаще проводят реваскуляризацию коронарных артерий путем баллонной дилатации коронарных артерий со стентированием или аортокоронарного шунтирования. Подобная тактика лечения обеспечивает уменьшение/исчезновение симптомов, улучшение качества жизни больных, является залогом сохранения функционального статуса пожилых людей, т. е. их независимости. Однако операции реваскуляризации не влияют на прогрессирование атеросклероза, поэтому у больных сохраняется повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, что диктует необходимость назначения соответствующей терапии. В исследовании APRES [39], в котором оценивалось влияние рамиприла на частоту сердечных осложнений после реваскуляризации миокарда у больных с бессимптомной умеренной дисфункцией левого желудочка, получавшие рамиприл пациенты имели более низкий (на 58%) риск смерти от сердечно-сосудистых причин, острого ИМ или ХСН. При этом положительный эффект от приема рамиприла сохранялся даже в отдаленном периоде. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что прием рамиприла может быть рассмотрен как один из способов профилактики сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации коронарных артерий.

Таким образом, ИАПФ являются одним из основных классов ЛС для лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста, а рамиприл в связи с наличием уникальной доказательной базы по праву может рассматриваться в качестве эталонного представителя своего класса.

– Благодарим Вас, Ольга Дмитриевна!

Беседова Ксения Кириллова



Список литературы / References

1. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009;12:39–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12979763>.
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;14(4):4–14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Lloyd-Sherlock P., Beard J., Minicuci N., Ebrahim S., Chatterji S. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):116–128. doi: 10.1093/ije/dyt215.
4. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(1):26–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23852842>.
5. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;(21):34–41. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-34-41.
6. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T., O'Callaghan C.J., Viberti G.C. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1823–1829. doi: 10.2337/diacare.23.12.1823.
7. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE

- substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253–259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675071>.
8. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M. et al. Renoprotective properties of ACEinhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354(9175):359–364. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10363-X.
 9. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet*. 1998;352(9136):1252–1256. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04433-X.
 10. Cianfrone P, Simeoni M, Comi N, Piraina V, Talarico R, Cerantonio A. et al. How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamipROT-a prospective cohort study. *J Nephrol*. 2017;30(1):95–102. doi: 10.1007/s40620-015-0256-3.
 11. Hsing S.C., Lu K.C., Sun C.A., Chien W.C., Chung C.H., Kao S.Y. The Association of Losartan and Ramipril Therapy With Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Chinese Nation-Wide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e1999. doi: 10.1097/MD.0000000000001999.
 12. Wright J.T.Jr., Agodoa L., Contreras G., Greene T., Douglas J.G., Lash J. et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1636–1643. doi: 10.1001/archinte.162.14.1636.
 13. Gross O., Tönshoff B., Weber L.T., Pape L., Latta K., Fehrenbach H. et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int*. 2020;97(6):1275–1286. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.015.
 14. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
 15. Zidek W., Schrader J., Lüders S., Matthaei S., Hasslacher C., Hoyer J. et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11.1. doi: 10.1186/1475-2840-11-1.
 16. DREAM Trial Investigators, Dagenais G.R., Gerstein H.C., Holman R., Budaj A., Escalante A. et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1007–1014. doi: 10.2337/dc07-1868.
 17. Chang C.H., Lin J.W., Caffrey J.L., Wu L.C., Lai M.S. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):823–830. doi: 10.1093/ajh/hpu237.
 18. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошницин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
 19. Шляхто Е.Б., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
 20. Amat-Santos I.J., Santos-Martínez S., López-Otero D., Nombela-Franco L., Gutiérrez-Ibanes E., del Valle R. et al. Ramipril in High Risk Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(3):268–276. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.040.
 21. Трухан Д.И., Коншу 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_lekarstv/.
 22. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Толпыгина С.Н. и др. Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(1):20–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15206916/>.
 23. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С., Небиеридзе Д.В., Чазова И.Е. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(2):65–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9952254>.
 24. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Велижанина Е.С., Шупина М.И., Рудаков А.В., Бондаренко Т.С. Опыт применения рамиприла у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(6):13–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13027036>.
 25. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Фролова Е.В., Ларина В.Н., Остапенко В.С. и др. *Старческая астения: клинические рекомендации*. М.; 2018. Режим доступа: https://gdvov.ru/geriatria/dl_vrachei/klinrek/klra.pdf.
 26. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
 27. Porter A.M. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study) Ramipril Efficiency in Nephropathy Study. *Lancet*. 1997;350(9079):736–737. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63539-8.
 28. Tomszany J. et al. RAMONA study. Ramipril és Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*. 2013;17(2):49–96.
 29. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. HOPE-study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *N Engl J Med*. 2000;342:145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
 30. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857–1863. doi: 10.1016/S0140-6736(96)11445-8.
 31. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., Doris C., Yi Q., Smith S. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;103(7):919–925. doi: 10.1161/01.cir.103.7.919.
 32. Sika M., Lewis J., Douglas J., Erlinger T., Dowie D., Lipkowitz M. et al. Baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Clinical Trial and Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):78–89.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.004.
 33. Wright J.T.Jr., Kusek J.W., Toto R.D., Lee J.Y., Agodoa L.Y., Kirk K.A. et al. Design and baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Control Clin Trials*. 1996;17(4 Suppl):3–16. doi: 10.1016/S0197-2456(96)00081-5.
 34. Appel L.J., Middleton J., Miller E.R. 3rd, Lipkowitz M., Norris K., Agodoa L.Y. et al. The rationale and design of the AASK cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7 Suppl 2):166–172. doi: 10.1097/01.asn.0000070081.15137.0.
 35. DREAM Trial Investigators, Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G. et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.
 36. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C., Muiesan M.L., Zanchetti A. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens*. 1995;13(11):1325–1334. doi: 10.1097/00004872-199511000-00015.
 37. Wienbergen H., Schiele R., Gitt A.K., Juenger C., Heer T., Meisenzahl C. et al. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1045–1049. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02767-4.
 38. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342(8875):821–828. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8104270/>.
 39. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(4):881–888. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00634-8.

Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии

И.А. Алексеева✉, ORCID: 0000-0001-9685-4569, e-mail: iralex66@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; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации остается одной из самых высоких в мире. По сравнению с 2003 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ в 2018 г. снизилась на 37%, однако при сравнении с большинством стран Европы она выше в три раза. Большинство случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (53%) приходится на ишемическую болезнь сердца, 31% – на цереброваскулярную болезнь. Анализ смертности в РФ демонстрирует существенный вклад гиперхолестеринемии в экономику страны с суммарными потерями в 1,3 трлн руб. ежегодно. Распространенность гиперхолестеринемии в РФ превышает 50% среди трудоспособного населения. По данным исследования «АЙСБЕРГ», частота гиперхолестеринемии на амбулаторном приеме по РФ составляет 84%, при применении гиполипидемической терапии частота достижения целевого уровня общего холестерина крови в амбулаторной практике не превышает 12%. Для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний нужны активные мероприятия по их первичной и вторичной профилактике, включая пропаганду здорового образа жизни и назначение по показаниям гиполипидемической терапии. В статье отражена значимость целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как основной мишени гиполипидемической терапии в соответствии с современными рекомендациями. Комбинированная гиполипидемическая терапия с использованием наиболее мощного статина – розувастатина и эзетимиба является наиболее эффективной и безопасной стратегией достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов. В РФ доступен препарат Розулип® Плюс – качественная и проверенная комбинация розувастатина и эзетимиба.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, смертность, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, целевой уровень

Для цитирования: Алексеева И.А., Ежов М.В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. *Медицинский совет*. 2020;(14):26–32. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании «Эгис». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy

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

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

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Mortality from cardiovascular diseases (CVD) in Russian Federation (RF) remains one of the highest in the world. Compared to 2003, the mortality from CVD decreased by 37%, but when compared with most European countries, it is 3 times higher. Most deaths (53%) occur due to coronary heart disease. While analyzing reasons of mortality, total economic impact due to hypercholesterolemia in RF is estimated as 1.3 trillion RUR annually. The prevalence of hypercholesterolemia is in more than 50% of working-age population in RF. Due to AISBERG study, the prevalence of HCE in ambulatory practice in RF is 84%. When using lipid-lowering medications, the frequency of reaching of target total cholesterol level does not exceed 12%. Active actions on primary and secondary prevention are needed to low mortality rate from CVD, including active promoting of healthy lifestyle, and prescribing if necessary of lipid-lowering therapy (LLT) regimens. The paper deals with significance of target low density lipoprotein cholesterol level in accordance with the latest recommendations as the main aim for LLT. Combined LLT with one of the most potent statins rosuvastatin and ezetimibe seems to be effective and safe strategy for achieving target lipid level in different populations of patients. At present, Rosulip Plus is available in Russia – an quantitative and proven combination of rosuvastatin and ezetimibe.

Keywords: coronary vascular diseases, mortality, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, low density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, ezetimibe, target level

For citation: Alekseeva I.A., Ezhov M.V. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):26–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.

Conflict of interest: the article is published with the support of Egis Company. This has not affected the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации (РФ) остается одной из самых высоких в мире. При анализе кривой смертности в России начиная с 1991 г. видно максимальное ее увеличение в 2003 г. до 927,5 случая на 100 тыс. населения. В последующие годы отмечается постепенное снижение смертности от ССЗ на 37% до 583,1 случая на 100 тыс. населения, однако по сравнению с большинством стран Европы этот показатель остается выше примерно в 3 раза. Анализ причин смертности от ССЗ в 2018 г. в России показал, что около 53% случаев приходилось на ишемическую болезнь сердца (ИБС), из них 13% – на долю инфаркта миокарда (ИМ), тогда как 40% – на хронические формы¹.

ССЗ также являются наиболее частой причиной потери трудоспособности и инвалидизации населения страны. Огромным социально-экономическим бременем для бюджета страны являются расходы на госпитализации, в т. ч. повторные, проведение операций ревазуляризации (аортокоронарного шунтирования, коронарного стентирования), что требует комплексного подхода для осуществления эффективной первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

ПРОБЛЕМА ГИПЕРЛИПИДЕМИИ В РОССИИ КАК ЧАСТЬ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

Выполнение в рамках национального проекта «Здравоохранение» цели «повышение к 2024 г. ожидаемой продолжительности жизни при рождении с 73 лет в настоящий момент до 78 лет (к 2030 г. до 80 лет)» предусматривает в качестве первоочередной задачи борьбу с ССЗ и осуществление снижения смертности от болезней системы кровообращения к 2024 г. до 450 случаев на 100 тыс. населения (на 23%). И хотя с 2003 г. статистика смертности от ССЗ показывает позитивную динамику – к 2018 г. удалось добиться ее снижения на 37%, задача выглядит более чем непростой, ведь на достижение целевого уровня осталось менее 5 лет. По данным за 2018 г., болезни системы кровообращения унесли жизни 853,1 тыс. человек в РФ. С начала XXI в. наша страна потеряла из-за ССЗ более 20 млн жителей – это число сопоставимо с потерями в Великой Отечественной войне.

В качестве одного из направлений среди комплекса мер, направленных на снижение смертности от ССЗ, выступает борьба с гиперлипидемией (ГЛП). Доказано, что в основе патогенеза многих ССЗ лежит атеросклероз как следствие нарушения липидного обмена; в англоязычной литературе широко распространен термин «атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания» (АССЗ), к ним в первую очередь относятся ИБС и цереброваскулярные болезни. Нарушение липидного обмена приводит к изме-

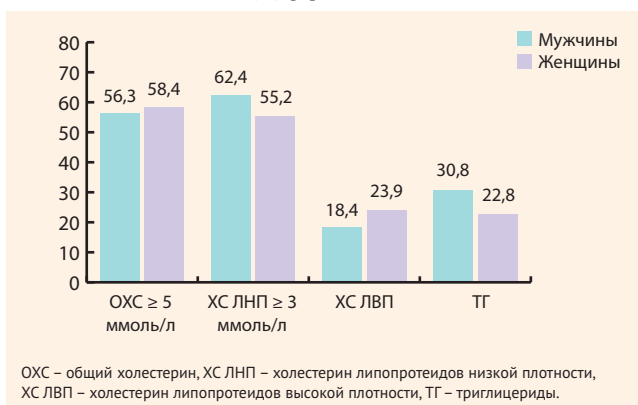
нению уровня и функции липопротеидов в плазме крови, что при взаимодействии с другими факторами риска способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и развитию АССЗ. Гиперхолестеринемия (ГХС), ГЛП, дислипидемия (ДЛП) являются схожими понятиями и отражают повышение общего холестерина крови (ОХС), особенно холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) или их комбинации. Многочисленными исследованиями было показано, что ГХС, ГЛП и ДЛП являются одними из наиболее мощных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и их осложнений и становятся важным экономическим фактором национального масштаба. Так, классическое исследование INTERHEART, проведенное в 52 странах, показало, что среди факторов риска первого в жизни ИМ ведущая роль принадлежит ГХС [1, 2].

Распространенность ГХС и ГЛП в России достаточно высока. По данным популяционного исследования «ЭССЕ-РФ» было показано, что более половины взрослого населения России страдают нарушениями липидного обмена, при этом выраженная ГХС (ОХС $\geq 6,2$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л) отмечалась более чем в 20% случаев (рис. 1) [3, 4]. Вместе с тем, по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома (ОКС) России, среди больных, поступивших в клиники с ОКС в 2015 г., ГХС выявлена в половине случаев, включая выраженную ГЛП с уровнем ХС ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л и, следовательно, с потенциальной семейной ГХС в 10% случаев [5].

ГХС и ДЛП как основные причины определяют не только высокую заболеваемость и смертность от ССЗ в России, но и приводят к значительным затратам в системе здравоохранения. В российской популяции в 2016 г. на фоне крайне низкого приема гиполипидемических препаратов ущерб составил почти 1,3 трлн руб., что эквивалентно 1,5% внутреннего валового продукта страны, причем большая часть этого ущерба обусловлена ИБС. Прямые затраты, включающие затраты на

● **Рисунок 1.** Распространенность нарушений липидного обмена у мужчин и женщин в «ЭССЕ-РФ» (%) [3]

● **Figure 1.** Prevalence of lipid metabolism disorders in men and women in ESSE-RF (%) [3]



¹ Здравоохранение в России. 2019: стат. сб. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>.

амбулаторно-поликлиническую, стационарную и скорую медицинскую помощь, составили лишь малую часть ущерба, в то время как почти 98% потерь от этой суммы в экономике вследствие преждевременной смертности в трудоспособном возрасте и снижения производительности труда [6].

Одной из проблем в России является низкая осведомленность населения об уровне липидов крови (ОХС, не говоря уже об уровнях ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ). Только пятая часть мужчин (20%) и треть женщин (32%) среди более 20 тыс. 25–64-летних участников исследования «ЭССЕ-РФ» знали свой уровень ОХС, и только 13,6 и 18,2% соответственно были осведомлены, что у них повышен уровень ОХС [7]. Следовательно, более половины жителей страны имеют повышенный холестерин и менее пятой части этих людей знают об этом. В силу низкой осведомленности очередной серьезной проблемой в России является низкая информированность граждан о роли ГХС в развитии ССЗ и их осложнений и, как следствие, низкая приверженность россиян гипопиридемиической терапии (ГЛТ).

Следующая проблема – оценка и стратификация риска. При использовании Фремингемской шкалы риск недооценивается у 31–48% пациентов, а при применении шкалы SCORE – у 25–40% [8, 9]. Существующие системы стратификации имеют достаточно хорошую предсказательную способность для лиц с высоким риском, но недостаточно эффективны для групп низкого и умеренного риска. Особенно ярко это проявляется на примере преждевременной коронарной смерти у мужчин. Так, в классическом исследовании GISSI-2 67% пациентов моложе 50 лет, впервые перенесших инфаркт, не имели ранее клинических признаков ИБС [10]. По данным регистра «молодых ИМ» в США, включившего 1,5 тыс. мужчин, перенесших ИМ до 50 лет, более чем половине из них до события не была показана терапия статинами ввиду наличия всего одного или двух классических факторов риска атеросклероза. Причем у 10% пациентов уровень ХС ЛНП превышал 4,5 ммоль/л, что указывало на потенциальную семейную ГХС, а у 60% наблюдался и отягощенный семейный анамнез по ИБС и ХС ЛНП более 3,8 ммоль/л [11, 12].

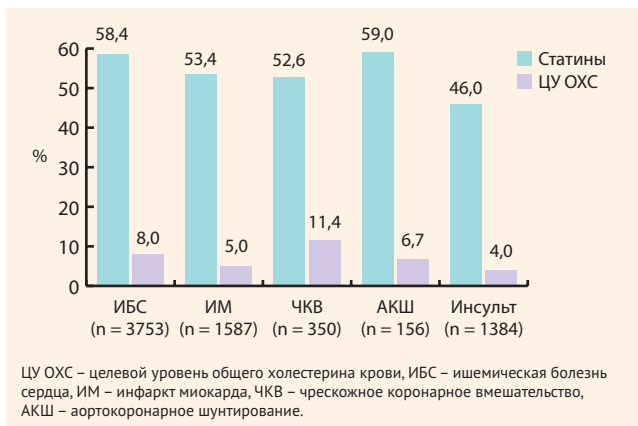
В РФ регистр семейной ГХС существует с 2014 г. За это время в него удалось внести лишь около 2 000 человек, в то время как, по самым скромным подсчетам, в РФ более полумиллиона таких больных [13].

В 2017 г. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) провело исследование «АЙСБЕРГ» для оценки распространенности факторов риска и применения статинов в РФ в реальной клинической практике. Около 1 000 врачей по всей стране включили в него более 20 тыс. пациентов. По данным исследования, распространенность ГХС на амбулаторном приеме в целом по РФ составляет 84% со средним уровнем ОХС 6,2 ммоль/л; частота тяжелой ГХС (более 8 ммоль/л) – 5,6%. Большая часть участников относилась к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска (ИБС и ее эквиваленты определены у 65% участников). Однако 25% вклю-

ченных в исследование оказались пациентами низкого и умеренного риска. Многим из них уровень холестерина был определен впервые – и он оказался достаточно высоким (менее 4 ммоль/л имели лишь от 5 до 12% пациентов) (рис. 2) [14].

● **Рисунок 2.** Частота достижения целевого уровня общего холестерина крови в амбулаторной практике в РФ (по данным исследования «АЙСБЕРГ»)

● **Figure 2.** Frequency of achieving the target level of total blood cholesterol in ambulatory practice in the Russian Federation (according to ICEBERG study)



Для комплексного решения проблемы ГХС в рамках национального проекта «Здравоохранение» необходимо использовать лучший мировой опыт, в т. ч. практику воздействия на популяционном уровне. В США доказали, что для эффективной профилактики АССЗ на одного человека в год надо потратить менее одного доллара [15]. Англичане посчитали, что снижение популяционного риска на 1% предотвращает ежегодно 25 000 сердечных смертей². Финский опыт коррекции уровня холестерина за счет мер профилактики позволил снизить смертность от ИБС на 80% за 35 лет [16]. Наша задача – активно пропагандировать здоровый образ жизни с привлечением органов государственной власти, врачей-кардиологов и терапевтов, экспертного сообщества и средств массовой информации, разъяснять необходимость применения ГЛТ по показаниям. Именно активные действия и разъяснение населению, что врагами могут быть не только курение, ожирение и малоподвижный образ жизни, но и такая скрытая угроза, как ГХС, могут привести к успехам в решении нелегкой задачи по снижению смертности от АССЗ.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ХС ЛНП

В России ГХС, как правило, выявляется у пациентов высокого и очень высокого риска, что требует активной ГЛТ. ГЛТ атерогенных ДЛП – широко распространенный

² Cardiovascular disease prevention. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25/resources/cardiovascular-disease-prevention-pdf-1996238687173>.

метод первичной и вторичной профилактики фатальных и нефатальных осложнений АССЗ. Основная цель ГЛТ – улучшение прогноза жизни за счет снижения уровня ХС ЛНП в крови. За последние десятилетия наиболее доказанной группой гиполипидемических препаратов, эффективной для первичной и вторичной профилактики ССЗ, являются статины [1, 17, 18]. В РФ остается нерешенной проблема назначения и приема ГЛТ. Так, в исследовании «ЭССЕ-РФ» среди пациентов с ГХС высокого и очень высокого риска принимали статины только ~7% в этой категории риска [9]. При этом даже среди пациентов, получающих терапию статинами, достижение целевых значений липидов наблюдается крайне редко. Исследование «АЙСБЕРГ» показало, что частота достижения целевого уровня ОХС в амбулаторной практике в РФ не превышала 12% [14]. Тем не менее в рамках проектов EUROASPIRE IV (24 европейские страны) и EUROASPIRE V (27 европейских стран) показано, что даже при применении современных мощных статинов в максимально разрешенных дозировках частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска не превышала 20–30% [19, 20]. Эволюция рекомендаций ESC (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов)/EAS (European Atherosclerosis Society, Европейское общество по изучению атеросклероза) 2016 г., рекомендаций НОА 2017 г. и ESC/EAS 2019 г. по целевым уровням ХС ЛНП в соответствии с современными требованиями отражена в табл. [1, 5, 21]. Рекомендации 2019 г. указывают на необходимость медикаментозной терапии ГЛП в первичной профилактике даже у пациентов из категорий низкого и умеренного риска [1].

В повседневной практике назначение высоких доз мощных статинов сопряжено с рядом проблем, и одной из самых больших является низкая приверженность больных такому лечению, связанная с различными существующими рисками, от возможного возникновения миалгии/миопатии до риска развития сахарного диабета, в связи с чем до 50% пациентов, особенно в пожилом возрасте, прекращают прием статинов [22]. Решением данной про-

блемы могут стать безопасные низкодозовые комбинации различных гиполипидемических препаратов. Комбинированная ГЛТ, в т. ч. с использованием статинов и эзетимиба, является одной из наиболее предпочтительных и рекомендованных стратегий достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов. Целесообразным, эффективным, выгодным и разумным представляется комбинация наиболее мощного на сегодняшний момент статина – розувастатина и эзетимиба.

Розувастатин. Препарат при пероральном приеме обладает хорошей биодоступностью (около 20%), сопоставимой с таковой другого активно назначаемого и мощного статина – аторвастатина, и длительным периодом полувыведения (19 ч), что обеспечивает розувастатину более мощный гиполипидемический эффект, превосходящий другие статины. Розувастатин в дозировках от 5 до 40 мг снижает ХС ЛНП от 38 до 55%, обеспечивая среднее снижение показателя в большей степени в сравнении с эквивалентными дозами других статинов. Также в отличие от большинства статинов у препарата имеется дозозависимая способность на 5–15% повышать концентрацию ХС ЛВП. Многочисленными клиническими исследованиями продемонстрирована эффективность розувастатина для профилактики АССЗ [1, 17, 18, 21, 23].

Эзетимиб. Эзетимиб + розувастатин. Механизм действия эзетимиба отличается от такового у статинов и заключается в ингибировании абсорбции в тонком кишечнике экзогенного и эндогенного холестерина. В клинических исследованиях у пациентов с ГХС монотерапия эзетимибом 10 мг снижает уровень ХС ЛНП на 15–22% [1, 24]. Метаанализ 8 плацебо-контролируемых исследований показал, что по сравнению с плацебо монотерапия эзетимибом 10 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 18,5%. Наряду с этим отмечается увеличение уровня ХС ЛВП на 3%, снижение уровня ТГ на 8% и уровня ОХС на 13% [1, 25]. Сочетание эзетимиба со статинами приводит к синергизму и потенцированию гиполипидемического эффекта при хорошем профиле переносимо-

● **Таблица.** Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП: ESC-2016 против ESC-2019, НОА-2017 (адапт. по [1, 14, 21])

● **Table.** Recommended target levels for LDL-C: ESC-2016 vs. ESC-2019, RNAS-2017 (adapted from [1, 14, 21])

Категория сердечно-сосудистого риска	ЦУ (отсчет от нелеченого ХС ЛНП)		
	Рекомендации ESC-2016	Рекомендации НОА-2017	Рекомендации ESC-2019
Очень высокий	<1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или >50%↓, если ХС ЛНП 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл)	<1,5 ммоль/л или >50%↓, если ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л	<1,4 ммоль/л (115 мг/дл) и > 50%↓
Высокий	<2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или >50%↓, если ХС ЛНП 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл)	<2,5 ммоль/л или >50%↓, если ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л	<1,8 ммоль/л (70 мг/дл) и > 50%↓
Умеренный	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	<3,0 ммоль/л	<2,6 ммоль/л (100 мг/дл)
Низкий	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	<3,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)

Для больных АССЗ, перенесших в течение 2 лет два сосудистых события, ЦУ < 1,0 ммоль/л < 40 мг/дл

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЦУ – целевой уровень, НОА – Национальное общество по изучению атеросклероза; ESC – European society of cardiology, Европейское общество кардиологов; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

сти и безопасности, в частности к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 21–27% по сравнению с плацебо [26]. Многочисленные исследования, включая исследования АСТЕ, EXPLORER, показали, что добавление эзетимиба к розувастатину по сравнению с удвоением дозы последнего значительно чаще приводило к достижению целевых уровней ХС ЛНП, при этом терапия хорошо переносилась и частота побочных эффектов в группах была сопоставимой [27, 28]. Так, в исследовании АСТЕ среди пациентов высокого и очень высокого риска с ГХС, принимавших комбинированную терапию розувастатином в дозировках 5 или 10 мг/сут в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, частота достижения целевого уровня ХС ЛНП была в 2–2,5 раза выше по сравнению с монотерапией розувастатином в удвоенной дозе от 5 до 10 и от 10 до 20 мг/сут [27]. Соответственно, в исследовании EXPLORER применение комбинации розувастатина 40 мг с эзетимибом 10 мг приводило к более выраженному снижению ХС ЛНП по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг (~70% против ~57%). Также в группе комбинированной терапии значительно чаще достигались целевые уровни ХС ЛНП по сравнению с группой розувастатина: 94% против ~80% у пациентов с высоким риском, ~80% против 35% у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [28]. Таким образом, применение у пациентов с ГХС и различными категориями риска ССЗ комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом представляется целесообразным.

Розулип Плюс. Зачастую низкая степень приверженности к ГЛТ в России была связана с высокой стоимостью оригинальных гиполипидемических препаратов. Сейчас на фармацевтическом рынке РФ появились более доступные по цене воспроизведенные лекарственные препараты, содержащие то же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, сопоставимые с ним по показаниям к применению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству. В январе 2019 г. в России зарегистрирован первый препарат фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба Розулип Плюс. Препарат имеет оптимальный спектр

дозировок (розувастатин 10 и 20 мг/эзетимиб 10 мг) и выпускается в упаковках, рассчитанных на 1 мес. приема (30 таблеток). Препарат Розулип Плюс показан для лечения первичной ГХС у взрослых при недостаточном контроле заболевания при монотерапии розувастатином, а также в качестве замены терапии у пациентов с достаточным контролем заболевания при совместном приеме обоих средств в тех же дозах, что и фиксированная комбинация. Препарат применяется один раз в день независимо от приема пищи, что удобно и способно повысить приверженность к ГЛТ. Данная комбинация позволяет оказывать серьезный гиполипидемический эффект с быстрым достижением целевых значений липидов у большинства пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска, в т. ч. и у пожилых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смертность от АССЗ в России остается одной из самых высоких в мире. Для осуществления задачи по снижению смертности от ССЗ в РФ необходимы активные мероприятия по их первичной и вторичной профилактике. Анализ смертности от ССЗ демонстрирует существенный вклад ГХС в экономику страны с суммарными потерями в 1,3 трлн руб. ежегодно. Общая задача – активно пропагандировать здоровый образ жизни с привлечением органов государственной власти, врачей-кардиологов и терапевтов, экспертного сообщества и средств массовой информации, разъяснять необходимость применения ГЛТ по показаниям. Комбинированная ГЛТ с использованием статинов и эзетимиба, является одной из наиболее предпочтительных и рекомендованных стратегий достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов. Целесообразным, эффективным и разумным представляется комбинация наиболее мощного на сегодняшний момент статина – розувастатина и эзетимиба, применение препарата Розулип Плюс.



Поступила / Received: 03.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 19.08.2020

Принята в печать / Accepted: 20.08.2020

Список литературы

1. Mach F., Baigent C., Catapano A., Koskinas K., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15–23. doi: 10.17116/profmed20161915-23.
4. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62–67. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
5. Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Близнюк С.А. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1(30):47–57. Режим доступа: <https://noatero.ru/ru/noa/journal/2018g-no1-30>.
6. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б., Карпов О.И., Драпкина О.М. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):393–401. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В., Бойцов С.А. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29–37. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.

8. Van Dis I. *Cardiovascular risk prediction in The Netherlands*. Wageningen, The Netherlands: Ipskamp Drukkers B.V.; 2011. 128 p. Available at: <https://edepot.wur.nl/186623>.
9. Brindle P.M., McConnachie A., Upton M.N., Hart C.L., Smith G.D., Watt G.C. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract*. 2005;55(520):838–845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570792>.
10. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1975321>.
11. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D. et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YUNG-MI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):292–302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
12. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Monda K.L., Biery D. et al. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059.
13. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;(1):5–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38071474>.
14. Ежов М.В., Близинок С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование Айсберг – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(4):5–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34905607>.
15. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–314. doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
16. Vartiainen E., Laatikainen T., Peltonen M., Juolevi A., Männistö S., Sundvall J. et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):504–518. doi: 10.1093/ije/dyp330.
17. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–40. doi: 10.34687/2219-8202JAD.2020.01.0002.
18. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
19. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., De Backer G., Rydén L., Jennings C. et al. 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;23(6):636–648. doi: 10.1177/2047487315569401.
20. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirrahimov E., Reiner Ž., Rydén L. et al. 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.
21. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
22. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., Morrison F., Mar P., Shubina M., Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–534. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
23. 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.
24. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415–427. doi: 10.2147/VHRM.S33664.
25. Pandor A., Ara R.M., Tumur I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A. et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265(5):568–580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
26. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J. et al. 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):251–261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
27. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Flaim D., Lowe R.S., Tereshakovec 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(4):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.

References

1. Mach F., Baigent C., Catapano A., Koskinas K., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemia prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2016;19(1):15–23. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed201619115-23.
4. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P. et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62–67. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
5. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagaydak O.V., Vygodin V.A., Chubikina U.V., Blizniuk S.A. et al. Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1(30):47–57. (In Russ.) Available at: <https://noaterra.ru/ru/nao/jurnal/2018g-no1-30>.
6. Kontsevaya A.V., Balanova Yu.A., Imayeva A.E., Khudyakov M.B., Karpov O.I., Drapkina O.M. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):393–401. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
7. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V., Boytsov S.A. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29–37. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
8. Van Dis I. *Cardiovascular risk prediction in The Netherlands*. Wageningen, The Netherlands: Ipskamp Drukkers B.V.; 2011. 128 p. Available at: <https://edepot.wur.nl/186623>.
9. Brindle P.M., McConnachie A., Upton M.N., Hart C.L., Smith G.D., Watt G.C. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract*. 2005;55(520):838–845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570792>.
10. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1975321>.
11. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D. et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YUNG-MI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):292–302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
12. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Monda K.L., Biery D. et al. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059.
13. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V. et al. *Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia*.

- Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;(1):5–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38071474>.
14. Ezhov M.V., Blizniuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (Iceberg study). *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(4):5–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34905607>.
 15. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–314. doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
 16. Vartiainen E., Laatikainen T., Peltonen M., Juolevi A., Männistö S., Sundvall J. et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):504–518. doi: 10.1093/ije/dyp330.
 17. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–40. (In Russ.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
 18. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
 19. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., De Backer G., Rydén L., Jennings C. et al. 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;23(6):636–648. doi: 10.1177/2047487315569401.
 20. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirrahimov E., Reiner Ž., Rydén L. et al. 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.
 21. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
 22. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., Morrison F., Mar P., Shubina M., Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–534. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
 23. Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Ezhov M.V. Fixed-dose combination of rosuvastatin + ezetimibe: 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.
 24. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415–427. doi: 10.2147/VHRM.S33664.
 25. Pandor A., Ara R.M., Tumur I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A. et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265(5):568–580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
 26. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J. et al. 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):251–261. 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(4):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.

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

Irina A. Alekseeva, 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; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: iralex66@mail.ru

Marat V. Ezhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан – новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности

В.С. Никифоров, ORCID: 0000-0001-7862-0937, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В статье рассмотрены возможности применения для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) препарата нового класса лекарственных средств – ингибитора рецепторов ангиотензина II/неприлизина – сакубитрила/валсартана. Подчеркнута роль системы натрийуретических пептидов в патогенезе ХСН и значение нейрогормональной модуляции в современной терапии пациентов с сердечной недостаточностью. Изложены стратегии введения экзогенных натрийуретических пептидов и блокирования разрушения натрийуретических пептидов в организме человека. Рассмотрены вопросы воздействия на фермент неприлизин, который участвует в метаболизме натрийуретических пептидов и ангиотензина II. В этой связи перспективным является одновременное ингибирование неприлизина с подавлением ренин-ангиотензиновой системы. Первым опытом в данном направлении стала разработка и изучение препарата омапатрилат. Представлены результаты многоцентровых исследований OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) и OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril). Препятствием к применению омапатрилата в клинической практике стала высокая частота развития ангионевротического отека. Для снижения риска этого осложнения был разработан комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина – сакубитрила (AHU377) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) – валсартана, который, в отличие от ингибиторов АПФ, не тормозит распад брадикинина. Наличие в составе LCZ696-вещества, действующего на систему нейтральных эндопептидаз, сделало данный препарат родоначальником нового класса лекарственных средств. Результаты исследования PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) послужили основанием для включения препарата сакубитрил/валсартан в 2016 г. в рекомендации ACC/AHA/HFSA и ESC, а позднее и в российские рекомендации. В статье рассмотрены современные подходы к применению препарата сакубитрил/валсартан.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, неприлизин, натрийуретические пептиды, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Никифоров В.С. Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан – новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет*. 2020;(14):34–39. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-34-39.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined drug sacubitril/valsartan – a new era of treatment of chronic heart failure

Viktor S. Nikiforov, ORCID: 0000-0001-7862-0937, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The article describes the possibility of using a new class of angiotensin II/neprilysin receptor inhibitor – sacubitril/valsartan for the treatment of chronic heart failure (CHF). The role of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of CHF and the importance of neurohormonal modulation in modern therapy of patients with heart failure are emphasized. Strategies for introducing exogenous natriuretic peptides and blocking the destruction of natriuretic peptides in the human body are described. The questions of influence on the enzyme neprilysin, which is involved in the metabolism of natriuretic peptides and angiotensin II, are considered. In this regard, the simultaneous inhibition of non-lysine with the suppression of the renin-angiotensin system is promising. The first experience in this direction was the development and study of the drug omapatrilat. The results of multicenter studies of OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) and OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril) are presented. An obstacle for the use of omapatrilat in clinical practice was the high frequency of angioedema. To reduce the risk of this complication, a combined drug LCZ696 was designed, consisting of a neprilysin inhibitor – sacubitril (AHU377) and an angiotensin II receptor blocker (ARB) – valsartan, which, unlike ACE inhibitors, does not inhibit the breakdown of bradykinin. The presence in the composition of LCZ696 of a substance acting on the system of neutral endopeptidases, made this drug the first of a new class of drugs. The results of the PARADIGM-HF study (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) served as the basis for including the drug sacubitril/valsartan in 2016 in the ACC/AHA/HFSA and ESC guidelines, and later in the Russian recommendations. The article discusses modern approaches to the use of the drug sacubitril/valsartan.

Keywords: heart failure, sacubitril/valsartan, neprilysin, natriuretic peptides, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Nikiforov V.S. Combined Drug Sacubitril/Valsartan – A New Era of Treatment of Chronic Heart Failure. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):34–39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-34-39.

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

ВВЕДЕНИЕ

В основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) лежит прогрессирующая дисфункция левого желудочка и ответная активация нейрогормональных систем для поддержания сердечного выброса и перфузии органов, прежде всего симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1]. Сдвиги в соотношении веществ в организме больного ХСН, оказывающих прессорное, пролиферативное, антидиуретическое действие, и веществ, оказывающих обратное им (депрессорное, антипролиферативное и диуретическое) действие, и представленных калликреин-кининовой системой, системой наутрийуретических пептидов, простагландинами и другими нейрогормонами, выражается в так называемом нейрогормональном дисбалансе [2, 3].

Понимание важности активации РААС и СНС в патогенезе сердечной недостаточности (СН) способствовало поиску эффективных подходов к ее коррекции [3]. Результаты исследований CONSENSUS I, SOLVD, V-HeFT II закрепили за ингибиторами АПФ место препаратов первой линии для лечения ХСН, обладающих положительным влиянием как на клиническую симптоматику, так и на прогноз больных [4, 5]. В крупных многоцентровых исследованиях было показано, что применение эналаприла способствует снижению относительного риска (ОР) смерти на 16%, а дополнительное использование бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов к приему ингибиторов АПФ приводит к дополнительному снижению ОР смерти на 30–35% и на 22–30% соответственно [6–8]. Эффективное применение средств, влияющих на нейрогормональные механизмы, позволило сформировать концепцию нейрогормональной модуляции при ХСН [2, 3].

В то же время, несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не снижается [1, 9]. Смертность от ХСН остается высокой, а расходы на повторные госпитализации в связи с ХСН представляют серьезную экономическую проблему [7, 10]. В этой связи актуальным остается поиск новых путей лечения ХСН, и в качестве одного из обсуждаемых вариантов остается дальнейшее развитие нейрогормональной модуляции и воздействие на другие регуляторные системы организма, в частности систему натрийуретических пептидов (НУП) [2, 11].

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИСТЕМУ НУП

Система НУП, которая включает в себя предсердный натрийуретический пептид (ANP), В-тип натрийуретического пептида (BNP) и С-тип натрийуретического пептида (CNP), играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, способствуя ряду физиологических эффектов, включая диурез, натрийурез, вазодилатацию, препятствуя действию РААС и СНС [2, 12]. СН ассоциируется с нарушением метаболизма НУП, и существует сильная

связь между уровнями НУП и выраженностью болезни [1]. НУП являются полезными биомаркерами при СН, и их использование в диагностике и оценке прогноза хорошо установлено, особенно у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) [1, 8].

Повышенные концентрации ANP и BNP вызывает физиологические эффекты через связывание со своими рецепторами и увеличение продукции циклического гуанозинмонофосфата [12]. Помимо этого, ANP и BNP являются ингибиторами секреции ренина и альдостерона [1]. Избирательная блокада рецепторов ангиотензина II (подтип AT1) уменьшает вазоконстрикцию, задержку натрия и воды и гипертрофию миокарда [1, 13].

Важная роль системы натрийуретических пептидов в патогенезе ХСН дает основание рассматривать воздействие на нее в качестве перспективного подхода в лечении сердечной недостаточности [11, 13]. С этой целью были предложены две стратегии: введение экзогенных натрийуретических пептидов и блокирование разрушения натрийуретических пептидов в организме человека [2].

В качестве препарата натрийуретического пептида рассматривался несиритид – рекомбинантный человеческий BNP [14, 15]. Первые исследования продемонстрировали его благоприятное воздействие на гемодинамику и натрийурез у пациентов с СНнФВ [14]. Однако при дальнейшем изучении несиритид значительно не улучшил прогноз таких пациентов [15].

Важной проблемой, связанной с применением препаратов НУП, является необходимость их парентерального введения, при котором достигаются высокие концентрации [16]. Такой вариант допустим при острой декомпенсации, но не вполне приемлем для терапии ХСН в амбулаторных условиях [2].

Для реализации альтернативной стратегии модуляции системы НУП было предложено воздействовать на фермент неприлизин, который участвует в разрушении ANP, BNP и CNP [17]. Неприлизин – мембрана-связанная эндопептидаза, найденная во многих тканях, особенно в почке [2]. У пациентов с СН отмечались высокие концентрации циркулирующего растворимого неприлизина, которые достоверно ассоциировались с сердечно-сосудистой смертностью, госпитализацией от сердечной недостаточности и с общей смертностью [18].

Деградация НУП с помощью неприлизина является одним из двух основных способов элиминации, наряду с трансформацией НУП при взаимодействии с рецептором клиренса (NPRC или NPR3) [17]. Поэтому теоретически ингибирование неприлизина могло бы способствовать увеличению уровней эндогенных НУП и, следовательно, усиливало бы их благотворное воздействие [7].

Известно, что неприлизин, помимо НУП, участвует в метаболизме других веществ, в частности амилоида-β (Aβ) головного мозга и спинномозговой жидкости [19, 20]. Соответственно, в качестве обратной стороны медикаментозного воздействия на неприлизин не исключена возможность отложения амилоида, хотя данная гипотеза пока не получила подтверждения [21].

Помимо НУП, неприлизин участвует в метаболизме ангиотензина II [22]. Поэтому применение ингибиторов неприлизина для усиления благотворного воздействия на систему НУП может одновременно привести к увеличению ангиотензина II, что будет нивелировать потенциальную пользу [22]. В действительности ингибиторы неприлизина не смогли превзойти по эффективности стандартную терапию [23]. Выходом из этой ситуации могло бы стать одновременное ингибирование неприлизина с подавлением РААС [2].

Первой попыткой, предпринятой в этом направлении, стало создание препарата омапатрилат, сочетающего свойства ингибитора неприлизина и ингибитора АПФ [24].

В многоцентровом исследовании OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), сравнивавшим эффективность омапатрилата с ингибитором АПФ эналаприлом и включавшем 5 770 пациентов с II–IV функциональным классом ХСН по NYHA, было показано, что омапатрилат снижает риск смерти и госпитализаций при ХСН, но менее эффективен, чем эналаприл, в достижении первичной комбинированной конечной точки [25].

При этом на фоне омапатрилата, по сравнению с эналаприлом, более часто развивался ангионевротический отек (0,8% против 0,5%) [25]. Повышенный риск развития ангионевротического отека с омапатрилатом был обусловлен одновременным ингибированием неприлизина, АПФ и аминокептидазы Р, участвующих в распаде брадикинина, вазоактивного пептида, который, в свою очередь, участвует в патогенезе ангионевротического отека [23].

Для того чтобы получить более четкое представление о частоте этого осложнения и, в частности, сравнить омапатрилат с ингибитором АПФ, лизиноприлом, было проведено исследование OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril), включавшее 25 302 больных артериальной гипертензией. Как и ожидалось, омапатрилат превосходил лизиноприл в снижении артериального давления. Однако частота развития ангионевротического отека снова была значительно выше у лиц, получавших омапатрилат (2,17%), чем у лиц, получавших лизиноприл (0,68%) [25]. В связи с этим дальнейшее изучение омапатрилата было остановлено из-за соображений безопасности из-за ангионевротического отека [7].

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА НЕПРИЛИЗИНА И БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Для снижения риска ангионевротического отека был разработан комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина – сакубитрила (АНУ377) и блокактора рецепторов ангиотензина II (БРА) – валсартана, который, в отличие от ингибиторов АПФ, не тормозит распад брадикинина [2]. Наличие в составе LCZ696-вещества, действующего на систему нейтральных эндопептидаз, сделало данный препарат родоначальником нового класса лекарственных средств. В литературе он получил название класса ингибиторов Ангиотензина II Рецепторов/Неприлизина (АРНИ) [1, 7]. Такая комбинация

предполагает оптимальный подход к нейрогормональной модуляции у больных ХСН, т. е. не только блокировать неблагоприятные нейрогормональные сдвиги (РААС), но и увеличить активность и воздействие веществ, обладающих потенциально полезными эффектами (НУП) [4].

В исследованиях LCZ696 I и II фазы было показано параллельное достижение пика концентрации обоих компонентов препарата и его влияние как на систему РААС, так и на неприлизин [26]. В группе 1 328 лиц с артериальной гипертензией была продемонстрирована хорошая переносимость LCZ696 без чрезмерного кашля и без случаев ангионевротического отека [27]. В двойном слепом рандомизированном исследовании PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNi with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion) у 301 пациента с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СН-нФВ) LCZ696 сравнивался с валсартаном. На фоне применения LCZ696 в течение первых 12 нед. было достигнуто более значимое снижение NT-proBNP, а через 36 нед. отмечено уменьшение объема левого предсердия, отражающего давление наполнения левого желудочка и улучшение клинической симптоматики [28].

Возможности применения препарата сакубитрила/валсартана (LCZ696) у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ были изучены в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) [2]. Исходно в него были включены 8 442 амбулаторных пациентов в возрасте 18 лет и старше с сердечной недостаточностью II–IV ФК по классификации NYHA, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (согласно поправкам к протоколу в ходе исследования критерий включения по ФВ ЛЖ был изменен на 35% и менее), с уровнем BNP не менее 150 пг/мл (или NT-proBNP не менее 600 пг/мл), но при госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение предшествовавшего года BNP должен был быть не менее 100 пг/мл (или NT-proBNP не менее 400 пг/мл). Критериями исключения были гипотония (систолическое артериальное давление на момент скрининга <100 мм рт. ст.), гиперкалиемия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², а также анамнестические данные о непереносимости ингибиторов АПФ или БРА [29, 30].

Критерии отбора пациентов в исследование PARADIGM-HF не позволяют распространить его результаты на широкий круг лиц, страдающих ХСН [1, 4]: в частности, в исследовании были недостаточно представлены представители негроидной расы (около 5%), которые сильнее подвержены ангионевротическому отеку, и лица старших возрастных групп [7].

Для выявления лиц, у которых имеется непереносимость исследуемых препаратов, в дизайне исследования был предусмотрен вводный период, включавший терапию эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки (средняя продолжительность 15 дней), далее, после периода вымывания, терапия сакубитрилом/валсартаном (средняя продолжительность лечения 29 дней) 100 мг 2 раза в сутки, с последующим титрованием до 200 мг 2 раза в сутки. В основ-

ную часть исследования были включены пациенты, у которых не были зарегистрированы нежелательных явлений на фоне приема целевых доз обоих препаратов во вводимом периоде. Участники были рандомизированы на группы лечения сакубитрилом/валсартаном 200 мг 2 раза в сутки (4 187 чел.) или эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки (4 212 чел.) в дополнение к другой рекомендованной терапии ХСН [29].

Доля пациентов, которым требовалось снижение дозы в исследовании PARADIGM-HF, была одинаковой между группами, получавшими эналаприл (43%) и сакубитрил/валсартан (42%), и причины снижения дозы были в целом схожи, однако значительно больше пациентов, принимавших эналаприл, требовали снижения дозы из-за кашля (4,3% против 1,8%; $p < 0,001$) или гипотензии (21,7% против 16,3%; $p < 0,001$) [31]. Во многих случаях пациенты, получавшие оба вида лечения, были успешно переведены на более высокую дозу; однако больше пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, были успешно переведены на более высокую дозу, по сравнению с лицами, получавшими эналаприл после гипотензии (36% против 27%; $p = 0,026$) или нарушения функции почек (41% против 28%; $p = 0,018$) [32].

Исследование было досрочно завершено в связи с достоверным преимуществом сакубитрила/валсартана над эналаприлом. Медиана наблюдения составила 27 мес. Исследуемый препарат LCZ696 превосходил эналаприл по комбинированному показателю – снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 20% и на 16% эффективнее снижал общую смертность [29, 30]. К дополнительным доказательствам клинической пользы сакубитрила/валсартана следует отнести уменьшение прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов [30].

При этом в группе лиц, принимавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с пациентами, принимавшими эналаприл, реже отмечалась отмена исследуемого препарата вследствие неблагоприятного события (10,7% против 12,3%, $p = 0,03$). В то же время в группе LCZ696 отмечена недостоверная тенденция к более частому возникновению ангионевротического отека (0,5% против 0,2%, $p = 0,13$) [4, 30].

Кроме того, у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, наблюдались более высокие показатели симптомной гипотензии по сравнению с эналаприлом (14,0% против 9,2%; $p < 0,001$) [33]. Однако не было выявлено различий между группами сакубитрил/валсартан и эналаприл при постоянном прекращении приема исследуемых препаратов из-за гипотензии (0,9% против 0,7%; $p = 0,38$). Частота развития почечной недостаточности (т.е. определяемой как сывороточный креатинин $\geq 2,5$ мг/дл) и гиперкалиемии во время наблюдения была ниже у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с эналаприлом [34].

Включение в исследование только тех лиц, которые благополучно переносили терапию эналаприлом и саку-

битрилом/валсартаном в течение вводимого периода, намеренно снизило риск ангионевротического отека и, следовательно, не могло являться достаточным условием изучения безопасности препарата [7]. В этой связи, несмотря на важные достигнутые положительные результаты исследования PARADIGM-HF, остаются открытыми вопросы безопасности применения сакубитрила/валсартана в клинической практике [4].

Поскольку неприлизин играет определенную роль в удалении амилоидных пептидов из мозга, также проверялась гипотеза о том, что длительное лечение АРНи может повлиять на когнитивные функции из-за ингибирования деградации бета-амилоида сакубитрилом [35]. В исследовании PARADIGM-HF на фоне применения сакубитрила/валсартана, по сравнению с эналаприлом, повышенного риска развития деменции обнаружено не было [34, 36]. Это может быть связано с тем, что неприлизин является одним из более чем 20 ферментов, участвующих в удалении амилоида. В то же время необходимы дополнительные исследования для оценки связи между лечением сакубитрилом/валсартаном и умеренными когнитивными нарушениями у пациентов с дополнительными факторами риска развития деменции, а также в течение более длительного периода наблюдения [37].

Существует мнение некоторых авторов о том, что реальная популяция пациентов с ХСН отличается наличием сопутствующей патологии и тяжестью течения от лиц, рандомизированных в клинические исследования, в частности, более высокой частотой гипотонии [38]. Тем не менее анализ подгрупп в исследовании PARADIGM-HF свидетельствуют об эффективности сакубитрила/валсартана у широкого круга пациентов [36].

Положительные результаты исследования PARADIGM-HF послужили основанием для включения препарата сакубитрил/валсартан в 2016 г. в рекомендации ACC/AHA/HFSA и ESC [1, 39], а позднее и в российские рекомендации [10].

Согласно Европейским рекомендациям, сакубитрил/валсартан рекомендуется в качестве замены ингибиторов АПФ с целью дальнейшего снижения риска госпитализации и смерти амбулаторных пациентов с СН-нФВ, у которых остается симптоматика, несмотря на оптимальное лечение ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [1].

При назначении препарата следует учитывать клинические характеристики пациентов, которые были включены в исследование PARADIGM-HF, в частности это могут быть амбулаторные больные с симптомной СН-нФВ с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а также с повышением уровней в плазме крови BNP ≥ 150 пг/мл или NT-проBNP ≥ 600 пг/мл; с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м², которые переносят ингибиторы АПФ или БРА [1]. Стартовая доза комбинированного препарата сакубитрил/валсартан составляет 100 мг (49/51 мг) 2 раза в сутки, целевая доза – 200 мг (97/103 мг) 2 раза в сутки [14]. Следует помнить о том, что данный препарат не должен назначаться одновременно с ингибиторами АПФ или раньше 36 ч после последнего приема ингибитора АПФ [40].

Пациенту, которому начата терапия сакубитрилом/валсартаном, важно регулярно измерять АД и повторно оценивать показания ко всем сопутствующим препаратам, которые могут снизить АД, таким как диуретики или антигипертензивные препараты. Кроме того, важно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Если уровень калия в сыворотке крови $\geq 5,5$ ммоль/л, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема сакубитрила/валсартана [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что система натрийуретических пептидов играет важную роль в патогенезе ХСН. Медикаментозный подход в лечении ХСН, основанный на

так называемой нейрогормональной модуляции, сохраняет свое значение в современной терапии сердечной недостаточности. Одновременное ингибирование неприлизина с подавлением ренин-ангиотензиновой системы показало свою эффективность в клинической практике. Разработка комбинированного препарата сакубитрил/валсартан знаменует создание нового класса нейрогормональных модуляторов – АРНИ, а полученная на сегодняшний день доказательная база дает возможность улучшить прогноз и клиническую симптоматику у пациентов ХСН. В то же время необходимы дальнейшие исследования для решения дискуссионных вопросов его применения.



Поступила / Received: 29.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 22.06.2020

Принята в печать / Accepted: 29.06.2020

Список литературы / References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 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.
2. McMurray JJ. Natriuretic inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):242–247. doi: 10.1002/ehf.250.
3. Reed B.N., Street S.E., Jensen B.C. Time and technology will tell: the pathophysiology basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(4):543–557. doi: 10.1016/j.hfc.2014.07.002.
4. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-natriuretic inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1029–1041. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
5. Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. *ФАРМиндекс-Практик*. 2005;(7):21–31. Режим доступа: https://www.pharmindex.ru/practic/7_cardio.html.
Nikiforov V.S., Svistov A.S. Modern trends in the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in clinical practice. *FARMindex-Praktik = FARMindex-Practitioner*. 2005;(7):21–31. (In Russ.) Available at: https://www.pharmindex.ru/practic/7_cardio.html.
6. Bratsos E. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor-natriuretic inhibitors in the treatment of chronic heart failure: a review of Landmark Trials. *Cureus*. 2019;11(1):e3913. doi: 10.7759/cureus.3913.
7. Vilela-Martin J.F. Spotlight on valsartan-sacubitril fixed-dose combination for heart failure: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1627–1639. doi: 10.2147/DDDT.S84782.
8. McMurray J.J.V. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin angiotensin aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):929–936. doi: 10.1093/eurjhf/hfr093.
9. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Грганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475.
Marееv V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. 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. *Kardiologija = Cardiology*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2475.
11. Del Ry S., Cabiati M., Clerico A. Recent advances on natriuretic peptide system: new promising therapeutic targets for the treatment of heart failure. *Pharmacol Res*. 2013;76:190–198. doi: 10.1016/j.phrs.2013.08.006.
12. Volpe M., Carnovali M., Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):57–77. doi: 10.1042/CS20150469.
13. Mangiafico S., Costello-Boerrigter L.C., Andersen I.A., Cataliotti A., Burnett J.C.Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886–893. doi: 10.1093/eurheartj/ehs262.
14. Jhund P.S., McMurray J.J.V. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342–1347. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
15. O'Connor C.M., Starling R.C., Hernandez A.F., Armstrong P.W., Dickstein K., Hasselblad V. et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
16. Chen H.H., Glockner J.F., Schirger J.A., Cataliotti A., Redfield M.M., Burnett J.C.Jr. Novel protein therapeutics for systolic heart failure: chronic subcutaneous B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2305–2312. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.056.
17. Bayes-Genis A., Barallat J., Richards A.M. A test in context: neprilysin: function, inhibition, and biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(6):639–653. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.060.
18. Bayes-Genis A., Barallat J., Galan A., de Antonio M., Domingo E., et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):657–665. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
19. Webster C.I., Burrell M., Olsson L.-L., Fowler S.B., Digby S., Sandercock A. et al. Engineering neprilysin activity and specificity to create a novel therapeutic for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2014;9(8):e104001. doi: 10.1371/journal.pone.0104001.
20. Chen P.-T., Chen Z.-T., Hou W.-C., Yu L.-C., Chen R.-P.-Y. Polyhydroxycucurbitinoids but not curcumin upregulate neprilysin and can be applied to the prevention of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2016;6:29760. doi: 10.1038/srep29760.
21. Langenickel T.H., Tsubouchi C., Ayalaomayajula S., Pal P., Valentin M.-A., Hinder M. et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):878–890. doi: 10.1111/bcp.12861.
22. Rubattu S., Triposkiadis F. Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF): the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. *Heart Fail Rev*. 2017;22:279–288. doi: 10.1007/s10741-017-9605-8.
23. von Lueder T.G., Atar D., Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol Ther*. 2014;144(1):41–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.002.
24. Campbell D.J. Neprilysin inhibitors and bradykinin. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:257. doi: 10.3389/fmed.2018.00257.
25. Yandrapalli S., Aronow W.S., Mondal P., Chhabbott D.R. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1207–1216. doi: 10.5114/aoms.2017.68813.
26. Gu J., Noe A., Chandra P., Al-Fayoumi S., Ligueros-Saylan M., Sarangapani R. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):401–414. doi: 10.1177/0091270009343932.
27. Ruilope L.M., Dukar A., Böhm M., Lacourciere Y., Gong J., Lefkowitz M.P. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255–1266. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
28. Solomon S.D., Zile M., Pieske B., Voors A., Shah A., Kraigher-Krainer E. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with

- preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
29. McMurray JJ., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
 30. Packer M., McMurray JJ., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
 31. Vardeny O., Claggett B., Packer M., Zile M.R., Rouleau J., Swedberg K. et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(10):1228–1234. doi: 10.1002/ehf.580.
 32. Sokos G.G., Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:41–51. doi: 10.2147/VHRM.S197291.
 33. Böhm M., Young R., Jhund P.S., Solomon S.D., Gong J., Lefkowitz M.P. et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
 34. Ambrosy A.P., Mentz R.J., Fiuzat M., Cleland J.G.F., Greene S.J., O'Connor C.M. et al. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur Heart J Fail*. 2018;20(6):963–972. doi: 10.1002/ehf.1159.
 35. Cannon J.A., Shen L., Jhund P.S., Kristensen S.L., Kober L., Chen F. et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):129–137. doi: 10.1002/ehf.687.
 36. Sauer A.J., Cole R., Jensen B.C., Pal J., Sharma N., Yehya A., Vader J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):167–176. doi: 10.1007/s10741-018-9757-1.
 37. Feldman A.M. Neprilysin inhibition in the time of precision medicine. *JACC Heart Fail*. 2016;4(5):409–414. doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.016.
 38. Rodrigues G., Tralhão A., Aguiar C., Freitas P., Ventosa A., Mendes M. Is the PARADIGM-HF cohort representative of the real-world heart failure patient population? *Rev Port Cardiol*. 2018;37(6):491–496. doi: 10.1016/j.repc.2017.09.023.
 39. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Colvin M.M. et al. 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. *Circulation*. 2016;134(13):282–293. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.
 40. Fonseca C., Brito D., Ferreira J., Franco F., Morais J., Cardoso J.S. Sacubitril/valsartan: A practical guide. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(5):309–313. doi: 10.1016/j.repc.2018.10.008.

Информация об авторе:

Никифоров Виктор Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры функциональной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Information about the author:

Viktor S. Nikiforov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Новое в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

М.Н. Синькова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7604-5481, e-mail: margov@inbox.ru
Л.К. Исаков¹, ORCID: 0000-0003-0487-3880, e-mail: isakovy@inbox.ru
М.А. Синьков², ORCID: 0000-0002-2494-8694, e-mail: fox2you@mail.ru
Е.Ю. Плотникова¹, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru
Е.Н. Гуляева¹, ORCID: 0000-0002-8951-4264, e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru

¹ Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Резюме

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, приводящим к наибольшему количеству смертей и инвалидности. Одним из важнейших аспектов медикаментозной реабилитации больных ИБС является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов в крови.

Цель работы. Изучить особенности медикаментозной реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2 типа, с использованием комбинации гиполипидемических препаратов розувастатина и эзетимиба.

Материалы и методы. В исследование включено 70 больных ИБС с клиникой умеренной ХСН и сопутствующим СД 2 типа. Пациентам, включенным в исследование, было рекомендовано изменение образа жизни, в т. ч. отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение гипохолестериновой диеты. Через 1 мес. методом простой рандомизации пациенты распределены на 2 группы по 35 человек в каждой. Группа сравнения (n = 35) получала комбинацию розувастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут, контрольная (n = 35) – только розувастатин 20 мг/сут. Продолжительность исследования составила 12 мес. Плановые визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов.

Результаты. На момент окончания исследования статистически значимых различий между исследуемыми группами по числу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (14,3% vs 20,0% соответственно, p = 0,751) получено не было. Различия были получены по общему количеству госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы (14,3% vs 40% соответственно, p = 0,032).

Выводы. Таким образом, назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут и эзетимибом в дозе 10 мг/сут приводит к уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: розувастатин, эзетимиб, реабилитация больных, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Синькова М.Н., Исаков Л.К., Синьков М.А., Плотникова Е.Ю., Гуляева Е.Н. Новое в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2020;(14):40–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-40-47.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New approach for the rehabilitation of patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes

Margarita N. Sinkova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7604-5481, e-mail: margov@inbox.ru
Leonid K. Isakov¹, ORCID: 0000-0003-0487-3880, e-mail: isakovy@inbox.ru
Maxim A. Sinkov², ORCID: 0000-0002-2494-8694, e-mail: fox2you@mail.ru
Ekaterina Yu. Plotnikova¹, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru
Elizavetta N. Gulyaeva¹, ORCID: 0000-0002-8951-4264, e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru

¹ Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

Abstract

Rationale. Coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease, being responsible for the largest number of deaths and disabilities. The use of lipid-lowering drugs is one of the most important aspects of pharmacological rehabilitation of patients with CAD.

Objective of the work. Study the features of pharmacological rehabilitation of patients with chronic heart failure (CHF) associated with type 2 diabetes mellitus (DM) using a combination therapy of lipid-lowering Ezetimibe and Rosuvastatin.

Materials and methods. 70 patients with coronary artery disease with a clinical picture of moderate CHF and concomitant type 2 diabetes were enrolled in the study. The patients enrolled in the study were recommended to change their lifestyle, including quitting smoking, increasing physical activity, and adhering to a cholesterol-free diet. After a month, the patients were divided into 2 groups of 35 people each by a simple randomization method. The comparison group ($n = 35$) received a combination of Rosuvastatin 20 mg/day and Ezetimibe 10 mg/day, the control group ($n = 35$) received only Rosuvastatin 20 mg/day. The duration of the study was 12 months. The follow-up visits were scheduled at 1, 3, 6 and 12 months after they started taking drugs.

Results. At the end of the study, there were no statistically significant differences between the study groups in the number of adverse cardiovascular events (14.3% vs 20.0%, respectively, $p = 0.751$). There were differences in the total number of hospitalizations caused by cardiovascular diseases (14.3% vs 40%, respectively, $p = 0.032$).

Conclusions. The prescription of combination lipidemic therapy with Rosuvastatin at a dose of 20 mg/day and Ezetimibe at a dose of 10 mg/day results in decreased hospitalizations caused by cardiovascular diseases.

Keywords: Rosuvastatin, Ezetimibe, rehabilitation of patients, coronary heart disease, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus

For citation: Sinkoca M.N., Isakov L.K., Sinkov M.A., Plotnikova E.Yu., Gulyaeva E.N. New approach for the rehabilitation of patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):40–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-40-47.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах мира, приводящим к наибольшему количеству смертей, случаев инвалидности и наибольшим затратам по сравнению с любым другим заболеванием¹ [1–3]. Заключительным этапом прогрессирования ИБС является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), декомпенсация которой часто приводит к летальному исходу [4, 5]. Несмотря на то, что в Российской Федерации создана стройная система этапов и порядков оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, результаты на амбулаторном этапе данной категории больных изучены мало. Важнейшим аспектом медикаментозной реабилитации больных ИБС является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов в крови [6, 7]. Основными средствами, снижающими уровни холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы – статины [8–10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности медикаментозной реабилитации больных ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2 типа, с использованием комбинации розувастатина и эзетимиба в условиях реальной клинической практики амбулаторно-поликлинического звена крупного промышленного центра Западной Сибири.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включено 70 пациентов (мужчины и женщины) старше 40 лет с клиникой умеренной ХСН и сопутствующим СД 2 типа, признаками каротидного атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа более 0,9 мм и/или наличие атеросклеротической бляшки), гиперхолестеринемией (уровень ХС-ЛПНП натошак от 160 до 260 мг/дл), не получавшие гиполипидемические препараты в ближайшие 4 нед., проходящие амбулаторное лечение у кардиолога по месту жительства. Всем пациентам, включенным в исследование, было рекомендовано изменение образа жизни, в т. ч. отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение гипохолестериновой диеты. Через 1 мес. методом простой рандомизации пациенты распределены на 2 группы по 35 человек в каждой. В одной группе лечение проводилось розувастатином в дозе 20 мг/сут в сочетании с приемом фиксированной дозы эзетимиба 10 мг/сут (группа «розувастатин + эзетимиб»), в другой – с использованием только розувастатина в дозе 20 мг/сут (группа «розувастатин»). Пациенты достоверно не различались по возрасту, полу, основным факторам риска, исходному уровню липидов, С-реактивного белка (СРБ) и медикаментозной терапии на момент включения в исследование. Средний возраст пациентов составил $61,8 \pm 8$ лет в группе «розувастатин + эзетимиб» и $59,1 \pm 7,9$ года в группе «розувастатин». Более 50% в обеих группах составляли мужчины. В анамнезе артериальная гипертензия отмечалась более чем у 90% больных обеих групп, ИБС – у 48,6% и 40% больных ($p = 0,319$), ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) – у 17,1% и 11,4% больных ($p = 0,308$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 8,6% и 5,7% больных ($p = 1,000$), кури-

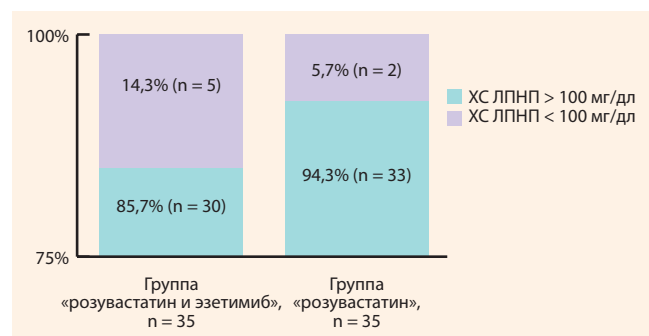
¹ Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health (Version 3.01 Updated 2013/04/06) http://openepi.com/Menu/OE_Menu.htm (дата обращения: 12.07.2020 г.).

ли более 45% больных. Среднее значение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) составило $1,03 \pm 0,27$ мм в группе «розувастатин + эзетимиб» и $1,12 \pm 0,34$ мм в группе «розувастатин» ($p = 0,224$). Максимальный процент стенозирования сонных артерий в исследуемых группах не превышал 40%.

Среднее значение общего холестерина у пациентов обеих групп на момент включения в исследование составило $245,1 \pm 38,7$ мг/дл, ХС-ЛПНП – $155,2 \pm 38,5$ мг/дл, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – $58,9 \pm 13,1$ мг/дл, триглицеридов (ТГ) – $142,9 \pm 74,8$ мг/дл и достоверное не различалось у пациентов обеих групп. При этом в каждой группе были больные с исходно низким уровнем ХС-ЛПНП (<100 мг/дл), лиц со значением ХС-ЛПНП <75 мг/дл не было (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Доля больных с исходно низким уровнем ХС-ЛПНП (<100 мг/дл) (различия между группами статистически не значимы, $p = 0,426$)

● **Figure 1.** Percentage of patients with initially low LDL-C level (<100 mg/dL) (differences between groups are not statistically significant, $p = 0,426$)



Продолжительность исследования составила 12 мес. Плановые визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов. План обследования больных на этих визитах представлен в таблице 1.

Кроме того, оценивались конечные точки.

Первичная конечная точка:

- частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ, инсульт) в сроке наблюдения до 12 мес.;
- общее количество и время развития от начала лечения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12-му мес. наблюдения;

■ количество госпитализаций в стационар к 12-му мес. наблюдений (общее количество госпитализаций, госпитализации, связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализации, не связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН).

Вторичная конечная точка:

- процент пациентов, достигших уровня ХС-ЛПНП менее 100 мг/дл к 3, 6 и 12-му мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ХС-ЛПНП в сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ХС-ЛПВП, ТГ в сроке наблюдения 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня СРБ к 6 и 12-му мес. наблюдения;
- динамика ТИМ внутренней сонной артерии к 12-му мес. наблюдения.

Статистическая обработка результатов. Обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA).

Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, качественные – в виде частот (процентов).

Для оценки различий количественных показателей использовались параметрические критерии: при 2 группах сравнения – t-критерий Стьюдента для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

Анализ различий частот в сравниваемых группах проводился критерием Хи-квадрат Пирсона. При количестве наблюдений менее 10 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности применялся точный критерий Фишера.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика уровня липопротеидов и триглицеридов плазмы крови в ходе исследования

В табл. 2 представлены данные об изменениях уровня ХС-ЛПНП в ходе исследования. Достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с исходным произошло в обеих группах к концу 1-го мес. от начала лечения и сохранялось до окончания исследования.

Статистически достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП в обеих группах произошло уже к концу 1-го мес. приема препаратов. Статистически достоверные различия по уровню ХС-ЛПНП между исследуемыми группами были выявлены

● **Таблица 1.** Общий план обследования пациентов во время контрольных визитов

● **Table 1.** Comprehensive patient assessment during follow-up visits

Включение в исследование	Рандомизация в исследуемые группы. Начало приема препарата	Визит 1 мес.	Визит 3 мес.	Визит 6 мес.	Визит 12 мес.
Рекомендации по диете Трансаминазы Липидный спектр ТИМ Эхо-КГ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ ТИМ Эхо-КГ

● **Таблица 2.** Динамика средних значений ХС-ЛПНП в плазме крови (мг/дл)

● **Table 2.** Dynamics of mean plasma LDL-C levels (mg/dl)

Группа	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	р, 12 мес.
«розувастатин + эзетимиб»	148,5 ± 32,3	98,8 ± 38,8**	81,5 ± 23,6**	79,2 ± 23,1	71,2 ± 22,1	0,039
«розувастатин»	152,6 ± 18,7	105,8 ± 22,3**	95,7 ± 29,7*	92,5 ± 24,6*	92,8 ± 31,1*	

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$; * $p < 0,05$ для различий между группами; ** $p < 0,05$ для различий с предыдущим значением.

к концу 3-го мес. и наблюдались до окончания исследования. В группе изолированной терапии розувастатином уровень ХС-ЛПНП статистически значимо снизился через 1 мес. после начала приема препарата и в дальнейшем существенно не отличался на протяжении всего периода наблюдения. В группе комбинированной терапии наблюдалось выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП в течение 3 мес. приема препаратов, однако в дальнейшем средние значения показателя существенно не отличались. Достоверное преимущество комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом было получено к концу 3-го мес. наблюдения и сохранялось до окончания исследования.

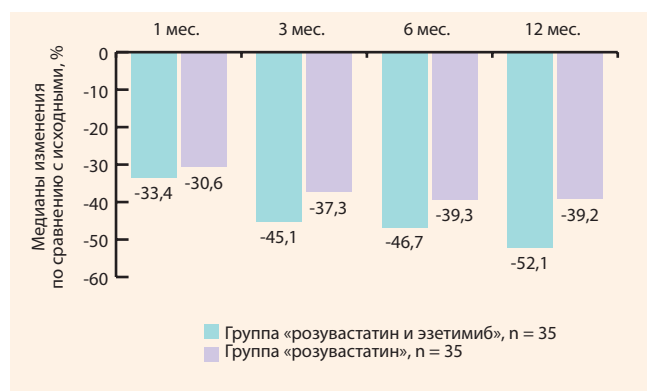
Наиболее выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП (медиана – более 50%) произошло в группе с сочетанием розувастатина и эзетимиба к 12-му мес. исследования (рис. 2). При этом, начиная с 3-го мес. приема препаратов,

наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП более чем на 45%. В группе изолированной гиполипидемической терапии данный показатель не превышал 40% за весь период наблюдения.

Данные об уровнях ХС-ЛПВП и ТГ в ходе исследования представлены в табл. 3. В сроке 3, 6 и 12 мес. не было получено статистически достоверного увеличения концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови как внутри групп, так и при сравнении исследуемых групп между собой. К концу 12-го мес. наблюдения произошло уменьшение концентрации ТГ крови в группе комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом на 15,8%, в группе изолированной терапии розувастатином – на 8,9%. Но указанные изменения были статистически незначимы как при сравнении с исходным значением уровня ТГ, так и при сравнении групп между собой на момент окончания исследования.

● **Рисунок 2.** Медианы изменения уровня ХС-ЛПНП по сравнению с исходным значением

● **Figure 2.** Median changes in LDL-C compared to the baseline level



Динамика уровня СРБ в ходе исследования

Данные об уровнях СРБ в крови на 6-й и 12-й мес. исследования представлены в табл. 4. Достоверные изменения – уменьшения значений показателя от исходного значения – отмечены только через 12 мес. лечения у пациентов, получавших комбинацию розувастатина и эзетимиба (медиана исходного значения – 3,2 мг/л, медиана в конце исследования – 2,2 мг/л, медиана изменения – 31,25%; $p = 0,028$). Кроме того, к концу 12-го мес. приема препаратов уровень СРБ в крови был достоверно выше в группе больных, получавших монотерапию розувастатином.

Динамика ТИМ внутренней сонной артерии

Данные о динамике ТИМ внутренней сонной артерии представлены в табл. 5. Как показали полученные резуль-

● **Таблица 3.** Динамика средних значений ХС-ЛПВП и ТГ в плазме крови (мг/дл)

● **Table 3.** Dynamics of mean plasma LDL-C and TG levels (mg/dL)

Группа	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Δ %, 12 мес.	р, 12 мес.
ХС-ЛПВП						
«розувастатин + эзетимиб»	57,5 ± 21,1	58,1 ± 15,3	57,8 ± 23,1	59,5 ± 16,3	+ 3,5	0,646
«розувастатин»	58,4 ± 11,3	57,2 ± 18,3	58,9 ± 31,1	57,9 ± 12,5	– 0,9	
ТГ						
«розувастатин + эзетимиб»	142,0 ± 71,3	121,3 ± 45,1	117,7 ± 32,4	119,5 ± 38,7	– 15,8	0,532
«розувастатин»	125,3 ± 36,6	117,6 ± 24,5	112,3 ± 29,7	114,2 ± 31,5	– 8,9	

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$; * $p < 0,05$ для различий между группами; # $p < 0,05$ для различий с предыдущим значением.

● **Таблица 4.** Динамика уровня СРБ в плазме крови (мг/л)

● **Table 4.** Dynamics of plasma CRP levels (mg/l)

Группа	Исходно	6 мес.	р, 6 мес.	12 мес.	Δ %, 12 мес.	р, 12 мес.
«розувастатин + эзетимиб»	3,2 (2,0; 7,0)	3,3 (1,8; 6,0)	0,541	2,2 (1,3; 4,7)*	– 31,25	0,036
«розувастатин»	3,6 (1,6; 5,2)	3,4 (2,1; 4,1)		3,1 (2,3; 5,2)	– 13,89	

Примечание. Указаны медианы (в скобках 25 и 75 перцентили распределения показателя); * р < 0,05 для различий с предыдущим значением.

● **Таблица 5.** Динамика толщины комплекса интима-медиа сонной артерии

● **Table 5.** Dynamics of carotid artery intima-media thicknesses

Группа лечения	Правая сонная артерия, мм			Левая сонная артерия, мм		
	Исходно	Через 12 мес.	р	Исходно	Через 12 мес.	р
«розувастатин + эзетимиб»	1,03 ± 0,27	1,01 ± 0,25	0,68	1,13 ± 0,29	1,12 ± 0,34	0,89
«розувастатин»	1,12 ± 0,34	1,18 ± 0,29	0,23	1,27 ± 0,34	1,29 ± 0,23	0,77

Примечание. Данные представлены как М ± SD.

● **Таблица 6.** Динамика толщины комплекса интима-медиа сонной артерии у больных, достигших целевого значения ХС-ЛПНП <100 мг/дл

● **Table 6.** Dynamics of carotid artery intima-media thicknesses in patients, who have reached the target LDL-C level <100 mg/dL

Группа лечения	Правая сонная артерия (мм)			Левая сонная артерия (мм)		
	Исходно	Через 12 мес.	р	Исходно	Через 12 мес.	р
«розувастатин + эзетимиб»	1,07 ± 0,28	1,06 ± 0,29	0,80	1,17 ± 0,31	1,15 ± 0,32	0,79
«розувастатин»	1,08 ± 0,30	1,06 ± 0,39	0,57	1,21 ± 0,32	1,15 ± 0,35	0,27

Примечание. Данные представлены как М ± SD.

таты, ни один из режимов гиполипидемической терапии не сопровождался уменьшением ТИМ сонных артерий.

Дополнительно был проведен анализ динамики ТИМ у больных, достигших целевого значения ХС-ЛПНП <100 мг/дл, где также не было получено статистически достоверных различий в обеих группах (табл. 6).

Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Общее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12-му мес. исследования у пациентов группы комбинированной и группы изолированной липидемической терапии представлено в табл. 7. На момент окончания исследования группы статистически достоверно не отличались как по общему количеству неблагоприятных cerebrovasкулярных событий (14,3% и 20,0% соответственно, р = 0,751), так и по их составляющим, таким как летальные исходы (2,9% и 5,7% соответственно, р = 1,000), нефатальные ИМ (8,6% и 14,3% соответственно, р = 0,707), инсульты (2,9% и 5,7% соответственно, р = 1,000).

Кривые выживаемости пациентов обеих групп без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Каплана – Майера в сроке наблюдения до 12 мес. представлены на рис. 3.

Случаи госпитализаций пациентов к 12-му мес. наблюдения

Все случаи госпитализации пациентов за 12 мес. наблюдения представлены на рис. 4. В обеих группах преобладали

● **Таблица 7.** Неблагоприятные cerebrovasкулярные события на момент окончания исследования

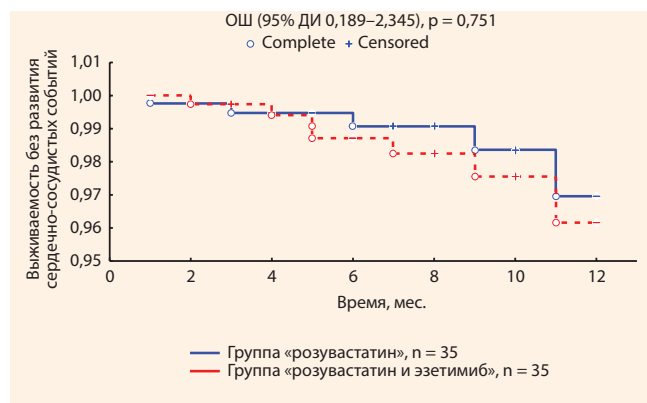
● **Table 7.** Adverse cerebrovascular events as at the close of the study

Показатель	Группа «розувастатин + эзетимиб», n = 35	Группа «розувастатин», n = 35	р
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, % (n)	14,3 (5)	20,0 (7)	0,751
Нефатальный ИМ, % (n)	8,6 (3)	14,3 (5)	0,707
Инсульт, % (n)	2,9 (1)	-	1,000
Смерть, % (n)	2,9 (1)	5,7 (2)	1,000

Примечание. Данные представлены как М ± SD.

госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, они составили для группы комбинированной терапии 14,3%, для группы изолированной гиполипидемической терапии – 40% (р = 0,032). Госпитализации, обусловленные декомпенсацией ХСН, составили 5,7% и 14,4%, но статистически достоверной разницы получено не было (р = 0,699). Госпитализации, вызванные иными причинами, составили более 8,6% в обеих группах и были представлены: заболеваниями опорно-двигательного аппарата, бронхолегочной патологией, заболеваниями репродуктивной системы у женщин, в 1 случае госпитализация была обусловлена полученной травмой.

● **Рисунок 3.** Кривые выживаемости без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений в сроке до 12 мес.
 ● **Figure 3.** 12-month adverse cardiovascular events-free survival curves

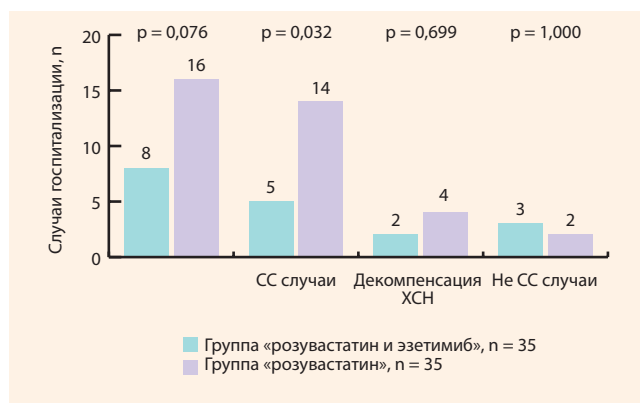


ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая проблему восстановительного лечения больных ХСН, ассоциированной с СД 2 типа, стоит отметить, что важным фактором риска, в т. ч. ограничивающим возможности вторичной профилактики, остается дислипидемия. При этом оптимальные значения показателей липидного обмена с накоплением новых данных в популяционных исследованиях становятся всё строже [11]. Для больных же СД, рассматриваемым в качестве сердечно-сосудистого заболевания, достижение «целевых» значений осложнено исходно более выраженными нарушениями обмена липидов, меньшей эффективностью препаратов из группы статинов и более частым развитием побочных явлений [12, 13].

В свете вышесказанного не лишённой смысла представляется идея комбинированного лечения дислипидемии у таких больных с применением холестеринснижающих средств разных классов [14, 15]. Интересно, что такую же трансформацию тактики лечения (от монотерапии к комбинированной) в свое время претерпели почти все распространенные патологии сердечно-сосудистой системы [16, 17]. При этом не изучался ранее уже показавший свою эффективность у пациентов с СД препарат из группы фибратов – фенофибрат, проявивший себя в снижении частоты прогрессирования диабетической ретинопатии. Именно эта, уже имеющаяся доказательная база по препарату, и ограничила его применение в настоящем исследовании ввиду возможного снижения новизны последнего [18]. В составе комбинированной терапии применены эзетимиб и розувастатин. Последний показал не только наибольшую сравнительную эффективность в снижении липопротеидов низкой плотности, но и гидро-

● **Рисунок 4.** Все случаи госпитализаций пациентов к 12-му мес. наблюдения
 ● **Figure 4.** All cases of hospitalizations of patients by Month 12 of follow-up



фильность молекулы и меньшее влияние на углеводный обмен. Выявлено, что назначение комбинированной гиполипидемической терапии приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛПНП в крови и уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в сравнении с группой монотерапии розувастатином [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение особенностей реабилитации больных ХСН, ассоциированной с СД 2 типа, с использованием комбинации розувастатина и эзетимиба в условиях реальной клинической практики амбулаторно-поликлинического звена крупного промышленного центра Западной Сибири показало, что назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут и эзетимибом в дозе 10 мг/сут приводит к следующим положительным эффектам по сравнению с изолированным назначением только розувастатина в дозе 20 мг/сут в сроке наблюдения до 12 мес.:

- снижению уровня ХС-ЛПНП в крови;
- уменьшению концентрации СРБ;
- уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В то же время добавление эзетимиба к розувастатину не позволяет добиться регресса каротидного атеросклероза, статистически значимого снижения количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. 

Поступила / Received: 03.08.2020
 Поступила после рецензирования / Revised: 24.08.2020
 Принята в печать / Accepted: 31.08.2020

Список литературы

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. *Атеросклероз и коронарная болезнь сердца*. 2-е изд., перераб. М.: Триада-Х; 2009. 248 с.
2. Дианов М.А., Никитина С.Ю. (ред.) *Здравоохранение в России*. 2015. М.; 2015. 174 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
3. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) *Сердечная недостаточность*. 2006;7(3):3–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18849315>.

4. DeBacquer D., DeSmedt D., Kotseva K. et al. Incidence of cardiovascular events with stabilized coronary heart disease: the EUROASPIRE IV follow-up study. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(3):247–258. doi: 10.1007/s10654-018-0454-0.
5. Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Керен М.А., Назаров А.А., Казарян А.В., Арзуманян М.А. Сахарный диабет и другие предикторы возникновения неблагоприятных осложнений у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2015;16(6):21–27. Режим доступа: https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=696&ID=18581.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M. et al. 2019. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):38–26. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
7. Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Динамика аффективных расстройств на фоне длительного приема atorvastatina, отношение к болезни и приверженность лечению статином пациентов с высоким риском развития ИБС. *Современные проблемы науки и образования.* 2011;(6). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5004>
8. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Nordestgaard B.G., Koenig W., Kastelein J.J., Genest J., Glynn R.J. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):447–452. doi: 10.1161/circoutcomes.110.938118.
9. Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Интенсивная гиполипидемическая терапия: фокус на розувастатин. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2016;(1):26–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26000380>.
10. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Шикота А.М. Место розувастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum.* 2016;18(5):70–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26404393>.
11. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685–696. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16895-5.
12. Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., Simes J., Peto R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117–125. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60104-x.
13. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. 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(08)60104-x.
14. 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.
15. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344–1353. doi: 10.3810/psm.2010.06.1797.
16. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR[®] Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152–160. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
17. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8(136):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
18. Giugliano D., Meier J.J., Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1081–1087. doi: 10.1111/dom.13629.
19. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.

References

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Atherosclerosis and coronary heart disease.* 2nd ed. Moscow: Triada-X; 2009. 248 p. (In Russ.)
2. Dianov M.A., Nikitina S.Yu. (ed.) *Healthcare in Russia.* 2015. Moscow; 2015. 174 p. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
3. Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure.* 2006;7(3):3–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18849315>.
4. DeBacquer D., DeSmedt D., Kotseva K. et al. Incidence of cardiovascular events with stabilized coronary heart disease: the EUROASPIRE IV follow-up study. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(3):247–258. doi: 10.1007/s10654-018-0454-0.
5. Yarbekov R.R., Sigaev I.Yu., Keren M.A., Nazarov A.A., Kazaryan A.V., Arzumanyan M.A. Diabetes mellitus and other predictors of adverse events in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Byulleten NTSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya = The Bulletin of Bakulev Center Cardiovascular Diseases.* 2015;16(6):21–27. (In Russ.) Available at: https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=696&ID=18581.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):38–26. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
7. Strokovaya E.V., Naumova E.A., Shvarts Y.G. Dynamics of affective disorders during long-term atorvastatin taking, patients relation to illness and adherence to statin therapy of patients with high risk of manifestation of coronary artery disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2011;(6). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5004>
8. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Nordestgaard B.G., Koenig W., Kastelein J.J., Genest J., Glynn R.J. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):447–452. doi: 10.1161/circoutcomes.110.938118.
9. Karpov Yu.A., Talitskiy K.A. Intensive lipid-lowering therapy: focus on Rosuvastatin. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology news.* 2016;(1):26–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26000380>.
10. Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Zadionchenko V.S. Role of rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Consilium Medicum.* 2016;18(5):70–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26404393>.
11. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685–696. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16895-5.
12. Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., Simes J., Peto R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117–125. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60104-x.
13. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. 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(08)60104-x.
14. 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.
15. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344–1353. doi: 10.3810/psm.2010.06.1797.

16. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152–160. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
17. Fomin I.V. Chronic heart failure in russian federation: what do we know and what to do. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7–13. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
18. Giugliano D., Meier J.J., Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1081–1087. doi: 10.1111/dom.13629.
19. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.

Информация об авторах:

Синькова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: margov@inbox.ru

Исаков Леонид Константинович, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: isakovy@inbox.ru

Синьков Максим Алексеевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; e-mail: fox2you@mail.ru

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Гуляева Елизавета Николаевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru

Information about the authors:

Margarita N. Sinkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: margov@inbox.ru

Leonid K. Isakov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: isakovy@inbox.ru

Maxim A. Sinkov, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”; 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; e-mail: fox2you@mail.ru

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Elizavetta N. Gulyaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru

Апиксабан при неклапанной фибрилляции предсердий и лечении венозных тромбоэмболических осложнений: универсальное преимущество по безопасности у разных категорий больных

И.С. Явелов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

В обзоре представлены данные о частоте кровотечений при прямом сопоставлении апиксабана и антагонистов витамина К в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований. Согласно данным исследований ARISTOTLE, AUGUSTUS и AMPLIFY, апиксабан обладает преимуществом перед антагонистами витамина К по безопасности вне зависимости от показаний (профилактика кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, лечение венозных тромбоэмболических осложнений), которое распространяется на все категории изученных больных, в т. ч. имеющих повышенный риск кровотечений (пожилой и старческий возраст, хроническая почечная недостаточность, низкая масса тела, артериальная гипертензия, необходимость одновременного применения одного или двух антиагрегантов, 3 и более балла по шкале HAS-BLED). При этом ход кривых накопления клинически значимых кровотечений указывает на постоянное увеличение числа больных, у которых удастся предотвратить кровотечения при длительном применении апиксабана вместо антагонистов витамина К.

В проспективных рандомизированных клинических исследованиях AMPLIFY и CARAVAGGIO показано, что при раннем лечении проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоза легочных артерий у больных без злокачественных новообразований апиксабан безопаснее низкомолекулярного гепарина эноксапарина, при длительном лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями не уступает по безопасности низкомолекулярному гепарину далтепарину. Дополнительные свидетельства в пользу безопасности апиксабана получены при его сопоставлении с плацебо при продленном лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных с невысоким риском серьезных кровотечений в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий, кровотечения, апиксабан, антагонисты витамина К, варфарин, низкомолекулярный гепарин

Для цитирования: Явелов И.С. Апиксабан при неклапанной фибрилляции предсердий и лечении венозных тромбоэмболических осложнений: универсальное преимущество по безопасности у разных категорий больных. *Медицинский совет.* 2020;(14):48–54. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-48-54.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании Pfizer. Мнение автора может не совпадать с мнением компании Pfizer.

Apixaban in non-valvular atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: universal safety advantage in different categories of patients

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

This review presents data on the frequency of bleeding in direct comparison of apixaban and vitamin K antagonists in the context of prospective randomized controlled trials. According to ARISTOTLE, AUGUSTUS and AMPLIFY studies, Apixaban has an advantage over vitamin K antagonists in terms of safety regardless of the indications (prevention of cardioembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation, treatment of venous thromboembolic complications), which applies to all categories of patients studied, including those with increased risk of bleeding (elderly and old age, chronic renal failure, low body weight, arterial hypertension, the need for simultaneous use of one or two antiagregants, 3 or more points on the HAS-BLED scale). Moreover, the course of the accumulation curves of clinically significant bleedings indicates a constant increase in the number of patients who can prevent bleeding with prolonged use of apixaban instead of vitamin K antagonists.

Prospective randomized clinical trials AMPLIFY and CARAVAGGIO show that in early treatment of proximal deep vein thrombosis of the lower limbs and/or thromboembolism of pulmonary arteries in patients without malignant tumors apixaban is safer than low-molecular-weight heparin enoxaparin. In long-term treatment of venous thromboembolic complications in patients with malignant tumors is not worse in safety than low-molecular-weight heparin dalteparin. Additional evidence for the safety of apixaban was obtained by comparing it with placebo in the prolonged treatment of venous thromboembolic complications in patients with low risk of serious bleeding in a prospective randomized controlled trial AMPLIFY-EXT.

Keywords: atrial fibrillation, nonvalvular atrial fibrillation, venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, bleeding, apixaban, vitamin K antagonists, warfarin, low-molecular-weight heparin

For citation: Yavelov I.S. Apixaban in non-valvular atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: universal safety advantage in different categories of patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):48–54. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-48-54.

Conflict of interest: this article was published with the support of Pfizer. The opinion of the author does not necessarily represent that of Pfizer

ВВЕДЕНИЕ

Больным с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), имеющим повышенный риск инсульта и артериальных (сердечных) тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, показано пожизненное использование пероральных антикоагулянтов, предпочтительно прямого действия, если к ним нет противопоказаний [1]. Препараты данной группы рекомендуются и при лечении большинства больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА), не имеющих активного злокачественного новообразования [2, 3]. В основе этих представлений – удобство практического использования прямых пероральных антикоагулянтов в сочетании с как минимум равной эффективностью и преимуществами в безопасности перед антагонистами витамина К. Ниже будут представлены результаты сравнения частоты кровотечений при применении прямого перорального ингибитора активированного фактора свертывания крови X-апиксабана и антагонистов витамина К у разных категорий больных с неклапанной ФП и ТГВ/ТЭЛА в рамках рандомизированных контролируемых исследований. Данные так называемой повседневной (реальной) врачебной практики рассматриваться не будут, поскольку интерпретировать их достаточно сложно из-за неконтролируемого решения врача использовать у конкретного больного тот или иной пероральный антикоагулянт и невозможности при анализе учесть (нивелировать) все различия между группами сравнения, способные оказать существенное влияние на результат.

СОПОСТАВЛЕНИЕ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА ПО БЕЗОПАСНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФП: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE

Безопасность апиксабана у больных с неклапанной ФП была изучена в крупном (18 201 больной) международном (39 стран) многоцентровом (1 034 лечебных учреждения) рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [4]. К критериям включения относили наличие как минимум двух документированных

эпизодов фибрилляции или трепетания предсердий в предшествующие 12 мес. в сочетании как минимум с одним из факторов риска инсульта. В исследование не включали больных с очень высоким риском кровотечения на фоне использования антикоагулянтов (когда речь идет о наличии противопоказаний к препаратам этой группы), с обратимой причиной ФП, наличием умеренного или тяжелого митрального стеноза, механическим протезом клапанов сердца, инсультом в предшествующие 7 дней, а также расчетным клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацией креатинина в крови выше 221 мкмоль/л.

Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. У больных с 2 из 3 факторов, указывающих на замедленное выведение препарата (возраст 80 лет и выше, масса тела 60 кг и ниже, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и выше), дозу следовало уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки. Больные из группы сравнения должны были получать варфарин с целевым МНО 2,0–3,0. Медиана длительности наблюдения составила 1,8 лет.

Частота и структура кровотечений в группах апиксабана и варфарина представлена в табл. [4, 5]. Совокупная частота крупных кровотечений была существенно ниже в группе апиксабана. При этом достоверно реже отмечались внутричерепные кровотечения и гематомы, а также кровотечения, приводящие к госпитализации и требующие серьезного врачебного вмешательства. Частота ряда крупных кровотечений других локализаций (в частности, крупных кровотечений из различных отделов желудочно-кишечного тракта – верхних, нижних, ректальных, геморроидальных) заметно не отличалась от варфарина. Частота крупных кровотечений, после которых в течение 30 дней наступала смерть, также была существенно ниже в группе апиксабана (относительный риск (ОР) 0,50 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,33–0,74).

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана был ниже, чем в группе варфарина, у всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–75 лет и старше; при массе тела до 60 и выше 60 кг; при наличии и отсутствии в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности; при использовании доз апик-

● **Таблица.** Ежегодная частота кровотечений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в группах апиксабана и варфарина: результаты исследования ARISTOTLE [4, 5]

● **Table.** Annual bleeding rate in patients with nonvalvular atrial fibrillation in apixaban and warfarin groups: ARISTOTLE study results [4, 5]

	Варфарин	Апиксабан	Изменение ОР	p
Крупные кровотечения (критерии ISTH)	3,09%	2,13%	- 31%	<0,001
• внутричерепные	0,80%	0,33%	- 58%	<0,001
• внечерепные	2,27%	1,79%	- 21%	0,004
• желудочно-кишечные	0,86%	0,76%	- 11%	0,37
• гематомы	0,35%	0,16%	- 54%	0,0015
• другие локализации	Достоверно не различались			
• приводящие к госпитализации	1,41*	1,05*	- 25%	0,005
• со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл	1,44*	1,06*	- 26%	0,003
• ставшие причиной гемотрансфузии	1,25*	0,89*	- 29%	0,002
• требующие консультации врача или хирурга	1,94*	1,54*	- 21%	0,008
• требующие вмешательства для прекращения	0,90*	0,65*	- 28%	0,012
• с нарушением гемодинамики	0,38*	0,26*	- 31%	0,069
• вызвавшие изменение антитромботического лечения	1,47*	1,14*	- 22%	0,012
Крупные или клинически значимые некрупные кровотечения	6,01%	4,07%	- 32%	<0,001
Любые кровотечения	25,8%	18,1%	- 29%	<0,001

* Расчет на 100 человеко-лет. ISTH – Международное общество по тромбозу и гемостазу. ОР – относительный риск.

сабана 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки; при применении антагонистов витамина К до включения в исследование и первом назначении пероральных антикоагулянтов в ходе исследования ARISTOTLE; при одновременном использовании ацетилсалициловой кислоты или монотерапии пероральными антикоагулянтами [4]. Эта закономерность проявлялась вне зависимости от исходной функции почек, оцененной по формулам CKD-EPI, Crowcroft-Gault и уровню цистатина в крови (включая выраженную почечную недостаточность при условии, что расчетный клиренс креатинина ниже 25 мл/мин являлся критерием невключения в исследование), причем у больных с наиболее низкими расчетными значениями клиренса креатинина/скорости клубочковой фильтрации (≤ 50 мл/мин или мл/мин/1,73 м² соответственно) отмечалась тенденция к более выраженному снижению риска крупных кровотечений в группе апиксабана [6]. Было продемонстрировано, что по мере снижения клиренса креатинина частота крупных кровотечений увеличивается, однако в большей степени это происходит на варфарине. Поэтому чем ниже был клиренс креатинина, тем отчетливее проявляется преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности.

Риск крупных кровотечений был ниже в группе апиксабана при любой сумме баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (включая больных с высоким риском кровотечений, когда сумма баллов по шкале HAS-BLED составляет 3 и более), а также при сравнении

с достаточно хорошо подобранной дозой варфарина, когда среднее время нахождения МНО в границах целевого диапазона составляло 71,3–85,3% [7, 8]. Аналогичный результат получен при учете числа одновременно принимаемых лекарственных средств, хотя преимущество апиксабана перед варфарином уменьшалось при одновременном применении большого числа препаратов, оно прослеживалось и при выраженной полипрагмазии (ОР для одновременного приема не более 5 лекарственных средств составлял 0,50, ОР для одновременного приема 6–8 лекарственных средств – 0,72, ОР для одновременного приема 9 и более лекарственных средств – 0,84; p для взаимодействия 0,017) [9].

Преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности (более низкий риск крупных кровотечений, внутричерепных кровотечений, геморрагического инсульта и субдуральных кровотечений) сохранялось у 753 больных с падениями в анамнезе [10].

С практической точки зрения важно, что при применении обычной (несниженной) дозы апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) при наличии только одного из критериев для снижения дозы – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и ниже, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и выше – отмечалось точно такое же снижение ОР крупных кровотечений, как и у больных, не имевших ни одного из них [11]. Соответственно, нет никаких оснований рисковать эффективностью профилактики кардиоэмболических осложнений, расширяя

основания для уменьшения дозы апиксабана вне стандартных показаний (наличие как минимум двух из указанных критериев замедленного выведения препарата).

В группе апиксабана была ниже совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (ОР 0,68 при 95% границах ДИ 0,61–0,75; $p < 0,001$), а также всех зарегистрированных кровотечений (ОР 0,71 при 95% границах ДИ 0,68–0,75; $p < 0,001$) [2]. Аналогичный результат был получен при учете совокупной частоты клинически значимых некрупных и мелких кровотечений, которым не предшествовали крупные – ОР этих осложнений с учетом различия по другим факторам риска составлял 0,69 при 95% границах ДИ 0,63–0,75 [12]. Среди подобных кровотечений в группе апиксабана имела тенденция к более редкому возникновению синяков или кровоподтеков, гематом, носовых кровотечений, гематурии, в то время как заметных различий по частоте желудочно-кишечных кровотечений не было.

Результат сопоставления групп апиксабана и варфарина по безопасности не зависел от подходов к оценке тяжести кровотечений – при использовании критериев GUSTO и TIMI он оказался аналогичным [4].

Кривые накопления новых случаев кровотечений расходились в пользу апиксабана на протяжении всего периода исследования [4, 5]. Это указывает на возможность более существенного преимущества апиксабана перед варфарином при длительном (многолетнем) приеме пероральных антикоагулянтов (по крайней мере, в абсолютном выражении – по числу больных, у которых кровотечения не возникли).

Таким образом, по данным исследования ARISTOTLE, при неклапанной ФП преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности отмечается практически у всех категорий изученных больных, в т. ч. имеющих повышенный риск кровотечений (пожилой и старческий возраст, хроническая почечная недостаточность, низкая масса тела, артериальная гипертензия, необходимость одновременного применения ацетилсалициловой кислоты, 3 и более балла по шкале HAS-BLED).

СОПОСТАВЛЕНИЕ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА ПО БЕЗОПАСНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФП С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И/ЛИ ПОДВЕРГНУТЫХ КОРОНАРНОМУ СТЕНТИРОВАНИЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ AUGUSTUS

Безопасность апиксабана у больных с неклапанной ФП, нуждающихся в комбинированной антитромботической терапии, была изучена в крупном (4 614 больных) международном (33 страны) многоцентровом (492 лечебных учреждения) рандомизированном контролируемом исследовании AUGUSTUS [13]. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет с неклапанной ФП и планируемым длительным использованием пероральных антикоагулянтов в сочетании с острым коронарным синдромом или чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в ближайшие 14 суток и ожидаемым использованием

антиагрегантов из группы блокаторов $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов как минимум 6 мес. В исследование не включали больных с противопоказаниями к изучаемым антитромботическим препаратам, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, продолжающимся кровотечением, коагулопатией, а также расчетным клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин или концентрацией креатинина в крови выше 221 мкмоль/л.

Больные были рандомизированы к приему апиксабана или антагониста витамина К (открытая часть исследования) и приему ацетилсалициловой кислоты или плацебо (двойная слепая часть исследования). Во всех случаях предусматривался прием блокатора $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов. При рандомизации учитывалось показание к комбинированной антитромботической терапии (острый коронарный синдром или ЧКВ). В итоге были сформированы 3 подгруппы: больные, недавно перенесшие острый коронарный синдром и подвергшиеся ЧКВ (37,3% включенных в исследование); больные, недавно перенесшие острый коронарный синдром, которые лечатся неинвазивно (23,9% включенных в исследование); больные со стабильной коронарной болезнью сердца, недавно перенесшие ЧКВ (38,8% включенных в исследование).

Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. У больных с 2 из 3 факторов, указывающих на замедленное выведение препарата (возраст 80 лет и выше, масса тела 60 кг и ниже, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и выше), дозу следовало уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки. Целевые значения МНО у получающих антагонист витамина К составляли 2,0–3,0, рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты – 81 мг 1 раз в сутки. Из блокаторов $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов практически все больные (92,6%) получали клопидогрел. Длительность наблюдения составила 6 мес.

В итоге это исследование позволяло напрямую сопоставить безопасность апиксабана в стандартных (рекомендованных) дозах с антагонистами витамина К в составе двойной и тройной антитромботической терапии у трех категорий больных с неклапанной ФП, нуждающихся в длительном использовании сочетания перорального антикоагулянта и одним или двумя антиагрегантами.

Совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) в группе апиксабана была существенно ниже, чем в группе антагонистов витамина К (10,5% против 14,7% соответственно, ОР 0,69 при 95% границах ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$). Аналогичный результат был получен при использовании критериев оценки тяжести кровотечений GUSTO и TIMI.

Риск крупных кровотечений и клинически значимых некрупных кровотечений в группе апиксабана был ниже, чем в группе антагонистов витамина К, у всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–79 лет и старше; при массе тела до 60 и выше 60 кг; при наличии и отсутствии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии; при концентрации креатинина в крови ниже

1,5 мг/дл и более высокой; при применении антагонистов витамина К до включения в исследование и первом назначении пероральных антикоагулянтов в ходе исследования AUGUSTUS; при использовании клопидогрела, прасургела или тикагрелора [13].

Риск крупных и клинически значимых некропных кровотечений был ниже в группе апиксабана при любой сумме баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (включая больных с высоким риском кровотечений, когда сумма баллов по шкале HAS-BLED составляет 3 и более). Аналогичный результат был получен в подгруппах больных с неинвазивным лечением острого коронарного синдрома, с ЧКВ при остром коронарном синдроме и ЧКВ у больных со стабильной коронарной болезнью сердца [13, 14]. При этом в подгруппе больных с острым коронарным синдромом, которые лечились неинвазивно, отмечено наиболее выраженное преимущество апиксабана перед антагонистами витамина К по риску возникновения клинически значимых некропных кровотечений.

Совокупная частота крупных и клинически значимых некропных кровотечений была выше при сочетании перорального антикоагулянта с двумя антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и блокатор P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов), чем при сочетании перорального антикоагулянта только с блокатором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, однако в обоих случаях риск их возникновения был ниже у рандомизированных в группу апиксабана.

Риск госпитализаций из-за кровотечений также был достоверно ниже в группе апиксабана (ОР 0,65 при 95% границах ДИ 0,50–0,86; $p = 0,003$) [15].

Кривые накопления новых случаев кровотечений расходились в пользу апиксабана на протяжении всего периода исследования [13]. Это указывает на возможность более существенного преимущества апиксабана перед антагонистами витамина К при длительном (многолетнем) приеме пероральных антикоагулянтов (по крайней мере в абсолютном выражении – по числу больных, у которых кровотечения не возникли).

Таким образом, очевидно, что результаты сопоставления безопасности апиксабана и антагонистов витамина К в исследовании AUGUSTUS повторяют результаты исследования ARISTOTLE, но для больных, нуждающихся в длительном одновременном использовании одного или двух антиагрегантов.

СОПОСТАВЛЕНИЕ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ/ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Исследование AMPLIFY. Эффективность и безопасность апиксабана в раннем лечении ТГВ/ТЭЛА была изучена в крупном (5 395 больных) международном (28 стран) многоцентровом (358 лечебных учреждений) рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY [16]. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет с наличием симптомов объективно подтвержден-

ного проксимального ТГВ или ТЭЛА (как с ТГВ, так и без него). К основным критериям невключения относили высокий риск кровотечений, использование тромбэктомии, тромболитической терапии или имплантацию кава-фильтра, анемию, тромбоцитопению, повышенный уровень аминотрансфераз (более чем в 2 раза от верхней границы нормы), повышенный уровень билирубина (более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы), а также расчетный клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 220 мкмоль/л.

В итоге было включено 65,5% больных с изолированным проксимальным ТГВ и 25,2% с ТЭЛА (у 9,3% в сочетании с ТГВ). Активное злокачественное новообразование имели 143 (2,6%) из изученных больных, известную тромбофилию – 133 (2,5%).

Апиксабан применяли в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток, затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения подкожно вводился низкомолекулярный гепарин эноксапарин как минимум 5 суток с переходом на пероральный прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. Исходы оценивали за 6 мес.

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана был существенно ниже, чем в группе сравнения (ОР 0,31 при 95% границах ДИ 0,17–0,55; $p < 0,001$). Совокупная частота крупных и клинически значимых некропных кровотечений также была ниже в группе апиксабана (ОР 0,44 при 95% границах ДИ 0,36–0,55; $p < 0,001$). Преимущество апиксабана отмечено также при учете опасных для жизни кровотечений (ОР риск 0,31 при 95% границах доверительного интервала 0,17–0,55) и клинически значимых некропных кровотечений (относительный риск 0,56 при 95% границах доверительного интервала 0,36–0,55). Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность всех типов кровотечений, имеющих клиническое значение.

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана был ниже, чем в группе сравнения, у всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–74 года и старше; при массе тела до 60 и выше 60 кг; при нормальной функции почек, легкой и умеренной/тяжелой хронической почечной недостаточности; вне зависимости от наличия ТГВ или ТЭЛА и анатомической распространенности тромбоза при ТГВ/ТЭЛА. Апиксабан сохранял преимущество по частоте крупных кровотечений вне зависимости от среднего времени нахождения МНО в границах целевого диапазона на фоне приема варфарина (ниже 51,5%, 51,9–59,0, 59,1–68,0, выше 68,0) [16].

Более низкий риск крупных кровотечений в группе апиксабана отмечен уже через 7 суток (когда в группе сравнения в основном парентерально вводились антикоагулянты), и эти различия сохранялись через 21 сутки, 90 суток и 6 мес. (на фоне приема варфарина) [17]. При этом в абсолютном выражении эффект со временем нарастал: число больных, у которых не развилось крупное кровотечение за счет применения апиксабана, составляло 13 через 7 суток, 21 – через 21 сутки, 27 – через 90 суток и 34 – через 6 мес. Аналогичная закономерность

отмечалась при учете клинически значимых некрупных кровотечений, а также суммы крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что у изученного контингента больных апиксабан обеспечивает большую безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА, в т. ч. у наиболее уязвимых категорий больных (в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела), а также в случаях достаточно успешного поддержания МНО в границах целевого диапазона на фоне использования варфарина. При этом преимущество апиксабана по безопасности отмечалось с самого начала лечения и в абсолютном выражении нарастало со временем.

Исследование AMPLIFY-EXT. Эффективность и безопасность стандартной и уменьшенной доз апиксабана при продленной вторичной профилактике ТГВ/ТЭЛА была изучена в достаточно крупном (2 486 больных) международном (28 стран) многоцентровом (328 лечебных учреждений) рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY-EXT [18]. В него включались больные не моложе 18 лет, перенесшие ТГТ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, пролеченные антикоагулянтами в течение 6–12 мес. и не имевшие за это время рецидивов заболевания. К основным критериям не включения относили противопоказания для продолжения использования антикоагулянтов, анемию, тромбоцитопению, повышенный уровень аминотрансфераз (более чем в два раза от верхней границы нормы), повышенный уровень билирубина (более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы), а также расчетный клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 221 мкмоль/л. Активное злокачественное новообразование имели 42 (1,6%) из изученных больных, известную врожденную тромбофилию – 94 (3,8%).

Больных рандомизировали к приему апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки, апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или плацебо. Исходы оценивали за 6 мес.

Существенных различий по эффективности у двух изученных доз апиксабана не было (обе заметно превосходили плацебо). Частота крупных кровотечений в целом оказалась низкой – они отмечены у 7 больных, из них 2 – в группе низкой дозы апиксабана, 1 – в группе стандартной и 4 – в группе плацебо. Однако при учете клинически значимых некрупных кровотечений доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки оказалась безопаснее дозы 5 мг 2 раза в сутки – их частота составила 3,0% (ОР при сравнении с плацебо 1,29 при 95% границах ДИ 0,72–2,33) и 4,2% (ОР при сравнении с плацебо 1,82 при 95% границах ДИ 1,05–3,18).

Таким образом, результаты исследования AMPLIFY-EXT дают дополнительное свидетельство в пользу безопасности апиксабана при его сопоставлении с плацебо у больных с исходно невысоким риском серьезных геморрагических осложнений (ранее получавших лечебные дозы антикоагулянтов от 6 мес. до 1 года без выраженных кровотечений, не имевших сохраняющихся факторов риска кровотечений – существенного нарушения функ-

ции печени, анемии, тромбоцитопении, тяжелой почечной недостаточности).

Исследование CARAVAGGIO. Эффективность и безопасность апиксабана в раннем лечении ТГВ/ТЭЛА была изучена в достаточно крупном (1 170 больных) международном (11 стран) многоцентровом (119 лечебных учреждений) рандомизированном открытом исследовании CARAVAGGIO [19]. В него включались больные не моложе 18 лет с проксимальным ТГВ/ТЭЛА и активным или диагностированным в последние 2 года злокачественным новообразованием (в т. ч. метастатическим). К основным критериям не включения относили высокий риск кровотечений (включая анемию, тромбоцитопению, неконтролируемую артериальную гипертензию, нарушенную функцию печени, потребность в приеме двух антиагрегантов), а также расчетный клиренс креатинина ниже 30 мл/мин.

Апиксабан применяли в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток, затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения подкожно вводился низкомолекулярный гепарин далтепарин: в первый месяц в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в сутки, затем в дозе 150 МЕ/кг 1 раз в сутки. Исходы оценивали за 6 мес.

Существенных различий по частоте крупных кровотечений между группами апиксабана и далтепарина не было – она составляла 3,8 и 4,6% соответственно (ОР 0,82 при 95% границах ДИ 0,40–1,69; $p = 0,60$).

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана и далтепарина был сопоставимым для всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–74 года и старше; при массе тела до 60, 60–90 кг и выше; при клиренсе креатинина ниже 80 мл/мин и выше; при активном злокачественном новообразовании и злокачественном новообразовании в анамнезе; при наличии и отсутствии метастазов, при солидных злокачественных новообразованиях и онкогематологическом заболевании; при противоопухолевой терапии и без нее.

Не было существенных различий и по частоте крупных желудочно-кишечных кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При прямом сопоставлении с антагонистами витамина К в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований апиксабан продемонстрировал преимущество по безопасности вне зависимости от показаний (профилактика кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, лечение венозных тромбоэмболических осложнений). Это преимущество распространялось на все категории изученных больных, в т. ч. имеющих повышенный риск кровотечений (пожилой и старческий возраст, хроническая почечная недостаточность, низкая масса тела, артериальная гипертензия, необходимость одновременного применения одного или двух антиагрегантов, 3 и более балла по шкале HAS-BLED). При этом ход кривых накопления клинически значимых кровотечений

указывает на постоянное увеличение числа больных, у которых удастся предотвратить кровотечения при длительном применении апиксабана вместо антагонистов витамина К.

В раннем лечении проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбозомболии легочных артерий у больных без злокачественных новообразований апиксабан был безопаснее низкомолекулярного гепарина эноксапарина, при длительном лечении венозных тромбозомболических осложнений у боль-

ных со злокачественными новообразованиями не уступал по безопасности низкомолекулярному гепарину далтепарину. Дополнительные свидетельства в пользу безопасности апиксабана получены при его сопоставлении с плацебо при продленном лечении венозных тромбозомболических осложнений у больных с невысоким риском серьезных кровотечений.



Поступила / Received: 17.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 03.08.2020

Принята в печать / Accepted: 10.08.2020

Список литературы / References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2016;50(5):e1–e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
- Kearon C, Akl E.A., Ornells J., Blaivas A., Jimenez B., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., Lopes R.D., De Caterina R., Woldyla D.M. et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *JACC.* 2014;63(20):2141–2147. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.549.
- Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
- Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L., Yang H., Ansell J., Bahit M.C. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1749–1758. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
- Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., Thomas L., Hellkamp A., Nepal S. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in different levels of predicted INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;127(22):2166–2176. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.
- Focks J.J., Brouwer M.A., Woldyla D.M., Thomas L., Lopes R.D., Washam J.B. et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ.* 2016;353:i2868. doi: 10.1136/bmj.i2868.
- Rao M.P., Vinereanu D., Woldyla D.M., Alexander J.H., Atar D., Hylek E.M. et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131(3):269–275. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
- Alexander J.H., Andersson U., Lopes R.D., Hijazi Z., Hohnloser S.H., Ezekowitz J.A. et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(6):673–681. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1829.
- Bahit M.C., Lopes R.D., Woldyla D.M., Held C., Hanna M., Vinereanu D. et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103(8):623–628. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309901.
- Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
- Windecker S., Lopes R.D., Massaro T., Jones-Burton C., Granger C.B., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or with Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;140(23):1921–1932. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308.
- Vora A.N., Alexander J.H., Woldyla D., Granger C.B., Darius H. et al. Hospitalization among Patients with Atrial Fibrillation and a Recent Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention Treated with Apixaban or Aspirin. *Circulation.* 2019;140(23):1960–1963. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043754.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
- Raskob G.E., Gallus A.S., Sanders P., Thompson J.R., Agnelli G., Buller H.R. et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. *Thromb Haemost.* 2016;115(04):809–816. doi: 10.1160/TH15-09-0752.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
- Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com

Противоопухолевые эффекты сердечно-сосудистых препаратов

И.И. Шапошник✉, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru

В.В. Генкель, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические болезни являются лидирующими причинами смерти в мире. Широкое применение сердечно-сосудистых препаратов делает важным изучение их потенциальных противоопухолевых и канцерогенных эффектов. В статье приводятся сведения о наиболее актуальных клинических и экспериментальных исследованиях, в которых были получены данные о возможных противоопухолевых или канцерогенных эффектах препаратов основных классов, применяемых в кардиологии. Обсуждается актуальная информация о применении ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики колоректального рака, а также о возможных противоопухолевых эффектах клопидогрела. Приводятся результаты исследований, демонстрирующих влияние статинов на риск развития рака различных локализаций. Обсуждаются противоречивые данные о влиянии ингибиторов АПФ и сартанов на риск развития рака легких и других локализаций. Анализируются результаты исследований бета-блокаторов в качестве адъювантной терапии рака молочной железы. Приводятся результаты исследований, в которых были получены данные о возможных канцерогенных эффектах блокаторов кальциевых каналов и диуретиков. Для каждого обсуждаемого класса препаратов указываются предположительные механизмы противоопухолевого или канцерогенного действия. Подчеркивается необходимость разработки и внедрения в клиническую практику препаратов, снижающих кардиоваскулярную и онкологическую заболеваемость путем влияния на общие патофизиологические механизмы ССЗ и рака. Системное хроническое персистирующее воспаление является патогенетическим звеном, связывающим старение, атеросклероз и канцерогенез. Результаты исследования CANTOS открыли новые перспективы в лечении ССЗ и онкологических заболеваний, а также дали мощный стимул для планирования и проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, рак, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, статины, воспаление

Для цитирования: Шапошник И.И., Генкель В.В. Противоопухолевые эффекты сердечно-сосудистых препаратов. *Медицинский совет*. 2020;(14):56–62. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-56-62.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antitumor effects of cardiovascular drugs

Igor I. Shaposhnik✉, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru

Vadim V. Genkel, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) and oncological diseases are the leading causes of death in the world. The widespread use of cardiovascular drugs makes it important to study their potential antitumor and carcinogenic effects. The article provides information on the most relevant clinical and experimental studies, which have obtained data on possible antitumor or carcinogenic effects of drugs of basic classes used in cardiology. Current information on the use of acetylsalicylic acid to prevent colorectal cancer is discussed, as well as possible antitumor effects of clopidogrel. The results of studies demonstrating the effect of statins on the risk of cancer development in various localizations are presented. The controversial data on the influence of ACE inhibitors and sartans on the risk of lung cancer and other localizations are discussed. The results of research into beta-blockers as adjuvant therapy for breast cancer are analyzed. The results of studies in which data on possible carcinogenic effects of calcium channel blockers and diuretics were obtained are presented. For each discussed class of drugs, presumed mechanisms of antitumor or carcinogenic action are indicated. The need to develop and introduce drugs to reduce cardiovascular and cancer morbidity into clinical practice by influencing the general pathophysiological mechanisms of CVD and cancer is emphasized. Systemic chronic persistent inflammation is a pathogenetic link between aging, atherosclerosis and carcinogenesis. The results of the CANTOS study opened up new perspectives in the treatment of CANTOS and oncological diseases, and provided a powerful incentive for planning and conducting further studies.

Keywords: cardiovascular diseases, cancer, acetylsalicylic acid, clopidogrel, statins, inflammation

For citation: Shaposhnik I.I., Genkel V.V. Antitumor effects of cardiovascular drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):56–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-56-62.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические болезни являются лидирующими причинами смерти в мире. С начала 1970-х гг. в целом ряде экономически развитых стран наблюдалось стремительное снижение смертности от ССЗ, которое, например, в Финляндии составило более 80% за период с 1972 до 2012 г. [1]. Снижение кардиоваскулярной смертности и увеличение продолжительности жизни в странах с высоким уровнем доходов привело к увеличению бремени хронических неинфекционных заболеваний, в т. ч. онкологических [2]. Так, по данным исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), в государствах с высоким уровнем доходов смертность от рака в настоящее время более чем в 2,5 раза выше, чем от ССЗ, – 1,7 на 1000 человек в год против 0,6 на 1000 человек в год [3].

С одной стороны, наличие данных тенденций сделало особо актуальной задачу поиска общих патофизиологических механизмов развития ССЗ и рака, а также общих терапевтических мишеней [4]. С другой стороны, повышенное внимание исследователей и практикующих врачей стало уделяться потенциальным противоопухолевым и канцерогенным эффектам сердечно-сосудистых препаратов.

ДЕЗАГРЕГАНТЫ: АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСК) И КЛОПИДОГРЕЛ

В конце 2000-х гг. стали появляться данные исследований, в которых прием АСК ассоциировался со снижением относительного риска (ОР) развития онкологических заболеваний различной локализации, а также со снижением смертности от рака [5]. В одном из ранних метаанализов, проведенных E. Flossman et al. в 2007 г., было установлено, что прием низких доз АСК ассоциировался со снижением ОР развития колоректального рака на 24%, смертности от рака данной локализации – на 35% [6]. Результаты более поздних исследований также продемонстрировали влияние АСК на онкологическую заболеваемость и смертность.

В когортном исследовании, включавшем более 600 000 пациентов, обращавшихся за помощью в медицинские учреждения Гонконга, прием АСК (медиана дозы составляла 80 мг) ассоциировался со статистически зна-

чимым снижением ОР развития рака печени на 51%, желудка – на 58%, колоректального рака – на 29%, рака легких – на 35%, поджелудочной железы – на 46%, пищевода – на 41% [7]. По данным метаанализа 13 клинических исследований, включавших более 857 тыс. человек, было установлено дозозависимое снижение ОР развития рака молочной железы при длительном (более 5 лет) и регулярном (2–7 раз в неделю) приеме АСК [8].

В 2016 г. были опубликованы результаты систематического обзора, выполненного для Рабочей группы по профилактике заболеваний в США (USPSTF), в котором рассматривалось влияние АСК на частоту развития и смертность от рака в популяции пациентов, получающих низкие дозы АСК с целью профилактики кардиоваскулярных событий [9]. Было показано, что длительный прием АСК (более 10 лет) приводит к значимому снижению ОР развития колоректального рака на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47–0,76), смертности от колоректального рака – на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86).

Это позволило Рабочей группе по профилактике заболеваний в США опубликовать клинические рекомендации, в которых впервые был рекомендован прием АСК с целью профилактики развития рака в определенных группах пациентов (табл.) [10].

Обнадеживающие данные об использовании АСК в качестве профилактического по отношению к раку препарата, безусловно, способствовали тому, что стали изучаться потенциальные канцеропротективные эффекты других противовоспалительных препаратов и дезагрегантов, в т. ч. ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, в большей степени – клопидогрела. В когортном исследовании A. Leader et al., включавшем 183 912 пациента, прием АСК ассоциировался со снижением риска рака независимо от приема клопидогрела. В то же время прием АСК в сочетании с клопидогрелом был связан со снижением ОР развития рака в сравнении с монотерапией АСК на 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,97) [11]. В другом исследовании прием клопидогрела как в режиме монотерапии, так и в сочетании с АСК приводил к значимому снижению ОР развития колоректального рака на 33% и 63% соответственно [12]. Это позволило авторам исследований предположить, что клопидогрел также может обладать хемопревентивными эффектами, которые, в свою очередь, хотя бы частично могут быть связаны непосредственно с дезагрегантным действием препаратов. Таким образом, в

● **Таблица.** Рекомендации по приему АСК с целью профилактики колоректального рака

● **Table.** Recommendations on the administration of ASA to prevent colorectal cancer

Популяция	Рекомендации	Уровень рекомендаций
Пациенты в возрасте 50–59 лет, КВР ≥10%	Рекомендовано назначение АСК для первичной профилактики ССЗ и колоректального рака у пациентов 50–59 лет с КВР ≥10%, не имеющих высокого риска кровотечений и имеющих ожидаемую продолжительность жизни более 10 лет	B (USPSTF рекомендует данную опцию, соотношение польза/риск – умеренное)
Пациенты в возрасте 60–69 лет, КВР ≥10%	Решение о назначении АСК для первичной профилактики ССЗ и колоректального рака должно быть индивидуальным в каждом случае. Возможно, большую пользу получат пациенты, не имеющие высокого риска кровотечений, с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет	C (не рекомендовано в качестве рутинного подхода. Может быть рекомендовано для определенных пациентов)

Примечание. КВР – кардиоваскулярный риск; АСК – ацетилсалициловая кислота; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

настоящее время противоопухолевые эффекты АСК и клопидогрела объясняются главным образом их влиянием на циклооксигеназу (ЦОГ) и снижением синтеза медиаторов воспаления, а также их прямыми эффектами в отношении тромбоцитов – снижением их активации, последующего синтеза и релиза активных субстанций, участвующих в канцерогенезе (рис. 1) [13, 14].

СТАТИНЫ

Дебаты о потенциальных взаимосвязях между приемом статинов и риском развития рака идут достаточно давно. В последние годы растет количество данных, свидетельствующих о потенциальных хемопревентивных свойствах статинов.

В 2017 г. был проведен обзор 38 метаанализов, в которых изучался вопрос влияния приема статинов на риск возникновения рака [15]. Согласно результатам данного систематического обзора применение статинов было связано со статистически значимым снижением ОР развития колоректального рака на 8–12%, рака желудка – на 27–44%, печени – на 37–42%, пищевода – на 14–28%, яичников – на 21%, простаты – на 7%, гемобластозов – на 7%.

Кроме того, отдельно рассматривался вопрос о влиянии приема статинов до постановки диагноза онкологического заболевания на смертность, в т. ч. связанную с раком [16]. Так, по данным S. Nielsen et al., прием статинов до установления диагноза рака был связан со значимым снижением ОР смерти от всех причин на 15% и на 15% – от смерти, связанной с раком (анализировались 13 типов рака). При этом статистически значимое снижение онкологической смертности наблюдалось независимо от пола пациентов, возраста на момент установления диагноза, размера опухоли, наличия метастазов или

сахарного диабета. В данном контексте перспективным кажется применение статинов в качестве препарата для адъювантной терапии рака. Однако, по имеющимся данным, добавление статина к стандартной терапии рака (3 стадии и выше) не приводило к улучшению прогноза у пациентов [17]. С другой стороны, назначение статинов после выявления рака молочной железы приводило к снижению общей и онкологической смертности. Данный эффект был установлен как для гидрофильных, так и для липофильных статинов. Аналогичные данные получены для колоректального рака и неметастатической аденокарциномы поджелудочной железы [18].

Потенциальные противоопухолевые эффекты статинов реализуются посредством следующих механизмов: цитостатический эффект, проапоптотическое действие, противовоспалительное действие и др. (рис. 2) [19, 20].

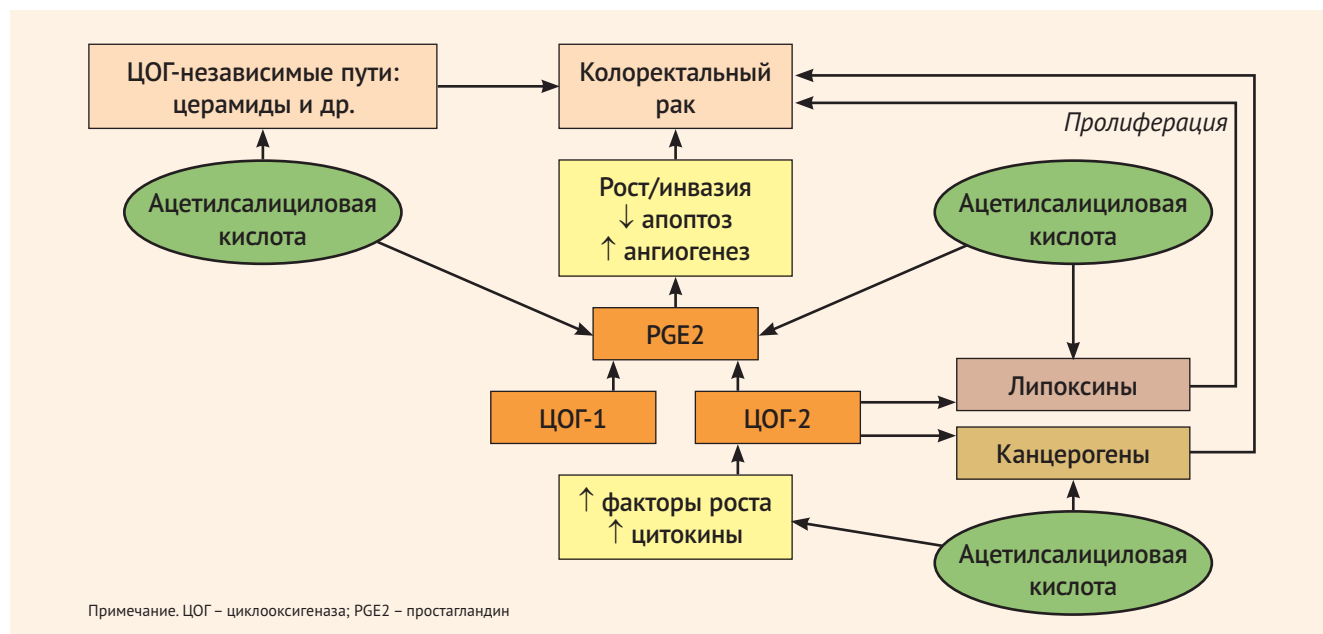
ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ) И БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА (БРА)

За последние несколько лет было опубликовано несколько метаанализов, в которых изучалось влияние терапии иАПФ и/или БРА на риск развития рака различных локализаций и онкологическую смертность.

В метаанализе 31 клинического исследования (более 3,9 млн участников), проведенном J. Shen et al., было продемонстрировано снижение риска развития рака вне зависимости от локализации, которое, однако, отмечалось только в наблюдательных исследованиях, но не в рандомизированных [21]. В то же время снижение ОР развития рака легких было установлено как в наблюдательных (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97), так и в рандомизированных (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99) исследованиях.

● **Рисунок 1.** Механизмы противоопухолевых эффектов АСК (адаптировано из [14])

● **Figure 1.** Mechanisms of antitumor effects of ASA (adapted from [14])



В 2017 г. был опубликован систематический обзор 55 клинических исследований, целью которого была оценка влияния иАПФ/БРА на риск развития неблагоприятных исходов, связанных с раком [22]. Авторами было установлено, что у пациентов, принимающих иАПФ/БРА, в сравнении с пациентами, не принимающими препараты данного класса, отмечалось значимое увеличение общей выживаемости (ОР 0,82; 95% ДИ 0,77–0,88; $p < 0,001$), безрецидивной выживаемости (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; $p = 0,01$) и выживаемости без прогрессирования онкологического заболевания (ОР 0,74; 95% ДИ 0,66–0,84; $p < 0,001$). Общая выживаемость была значимо выше для рака следующих локализаций: карцинома почки, рак желудка, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак мочевого пузыря.

Необходимо кратко остановиться на результатах популяционного исследования, опубликованного в 2018 г. [23]. В.М. Hicks et al. продемонстрировали, что прием иАПФ приводил к статистически значимому увеличению ОР развития рака легких, при этом риск увеличивался по мере увеличения времени от начала терапии. Несмотря на всю важность данных результатов, следует отметить целый ряд серьезных ограничений проведенного исследования: отсутствие информации о ряде вмешивающихся факторов (социально-экономический статус, подверженность профессиональным вредностям и т. д.); отсутствие детальной информации о статусе курения – нет данных о продолжительности и интенсивности курения.

На рис. 3 представлены возможные механизмы, реализующие гипотетические противоопухолевые эффекты иАПФ/БРА, а также их возможные онкогенные эффекты [24, 25].

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

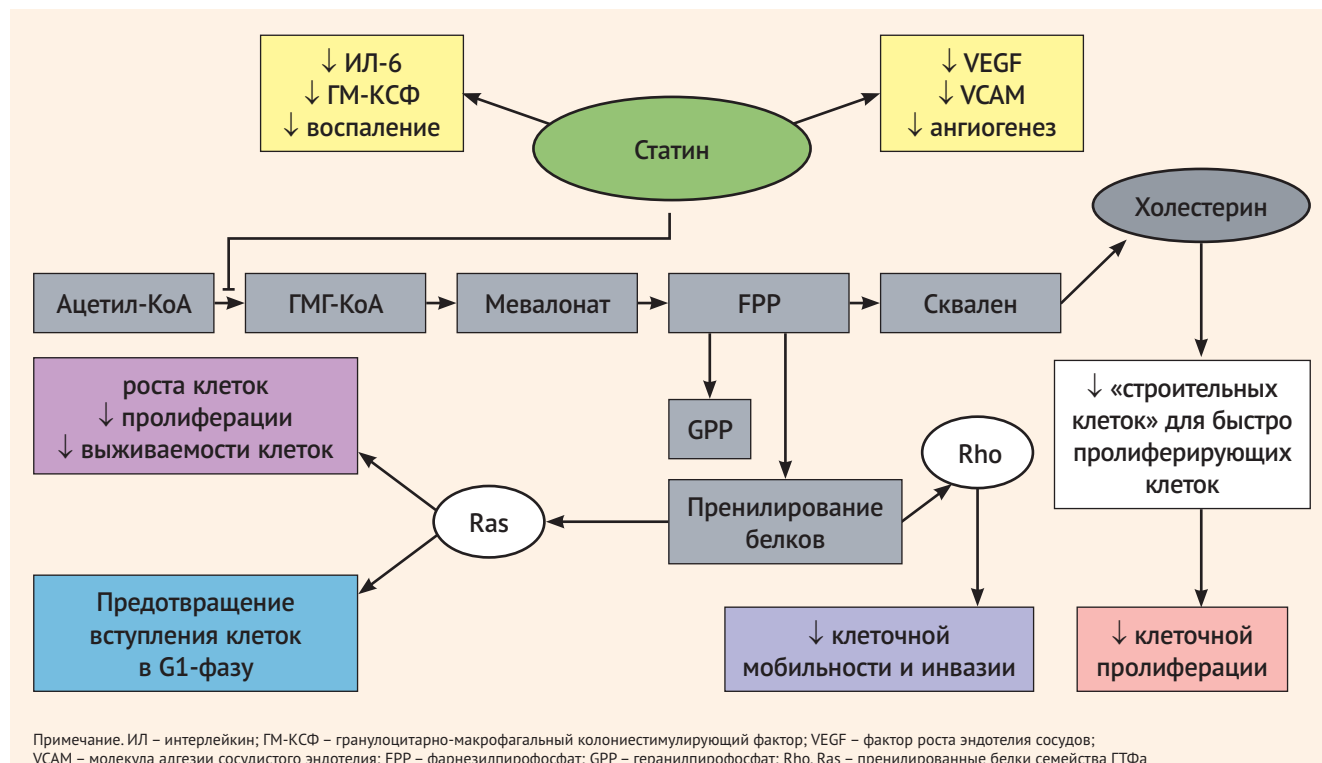
В целом результаты опубликованных до настоящего времени исследований, изучавших вопрос возможной противоопухолевой эффективности бета-блокаторов, противоречивы.

A. Yip et al. опубликовали результаты метаанализа 27 клинических исследований, в котором прием бета-блокаторов не приводил к значимому снижению ОР рецидива рака (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17) [26].

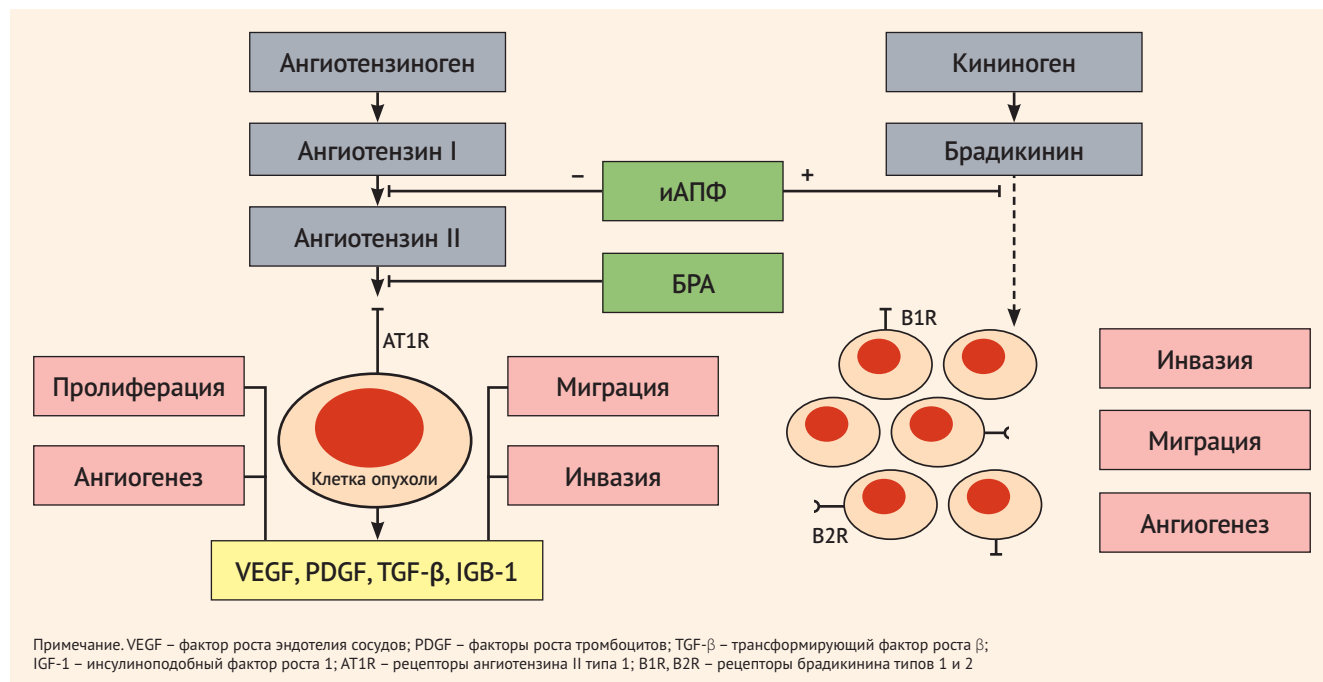
S. Phadke и G. Clamon провели обзор исследований, в которых изучались возможные позитивные эффекты бета-блокаторов в качестве адъювантной терапии рака молочной железы [27]. Было показано, что в целом ряде клинических исследований прием бета-блокаторов приводил к статистически значимому увеличению безрецидивной выживаемости, снижению риска метастазирования и онкологической смертности. Напротив, в одном из последних метаанализов (27 исследований), посвященных данной проблеме, применение бета-блокаторов не приводило к значимому улучшению прогноза у пациентов с раком молочной железы [28]. Влияние бета-блокаторов на онкологическую смертность также подвергается обоснованным сомнениям. Так, по данным систематического обзора J. Weberpals et al., при исключении из анализа исследований, в которых была высока вероятность

● **Рисунок 2.** Возможные механизмы противоопухолевого действия статинов (адаптировано из [20])

● **Figure 2.** Possible mechanisms of antitumor action of statins (adapted from [20])



● **Рисунок 3.** Возможные механизмы противоопухолевых эффектов иАПФ/БРА (левая часть рисунка) и канцерогенных эффектов иАПФ (правая часть рисунка)
 ● **Figure 3.** Possible mechanisms of antitumor effects of iACE/ARB (left part of the figure) and carcinogenic effects of iACE (right part of the figure)



ошибки времени бессмертия (immortal time bias), влияние бета-блокаторов на выживаемость пациентов с раком становилось статистически незначимым [29]. Таким образом, следует отметить гетерогенность имеющихся в настоящее время данных о возможных противоопухолевых эффектах бета-блокаторов.

В свою очередь в экспериментальных исследованиях возможные механизмы противоопухолевого действия бета-блокаторов объясняются блокадой β_1 - и β_2 -адренорецепторов, которые экспрессируются опухолевыми клетками независимо от их тканевой принадлежности (за исключением клеток нейробластомы, экспрессирующей только β_2 -адренорецепторы) [30]. Основным эффектом блокады β -адренорецепторов опухолевых клеток, вероятно, является снижение их пролиферативной активности.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Убедительных данных, свидетельствующих о возможных противоопухолевых эффектах БКК, нет. Напротив, с конца 2000-х гг. стали появляться результаты небольших исследований, в которых прием БКК приводил к статистически значимому увеличению риска развития рака различных локализаций. За последние несколько лет были опубликованы результаты нескольких крупных когортных исследований и метаанализов, результаты которых противоречивы: в некоторых не было выявлено взаимосвязей между приемом БКК и риском развития рака независимо от локализации, в других – обнаружено увеличение ОР развития рака легких и простаты [31, 32]. Например, по данным метаанализа 2018 г. (38 758 паци-

ентов, принимавших БКК), длительный прием БКК (более 4 лет) ассоциировался с увеличением ОР развития рака легких на 18% (ОР 1,18; 95% ДИ 1,08–1,30) [33]. В другом исследовании данного авторского коллектива прием БКК ассоциировался с увеличением ОР развития рака простаты на 10% (ОР 1,10; 95% ДИ 1,02–1,18). При приеме БКК свыше 3 лет ОР увеличивался на 21% и на 27% – на каждые 10 лет терапии [34].

Предполагается, что БКК могут приводить к нарушению кальциевого сигналинга в клетке, который играет важную роль в регуляции дифференцировки и апоптоза клеток. Также БКК могут снижать содержание в крови растворимых рецепторов к конечным продуктам гликирования белков (sRAGE), что может приводить к активации хронического воспаления [35].

ДИУРЕТИКИ

Взаимосвязи приема диуретиков и риска развития рака в последние годы обсуждаются в контексте возможных канцерогенных эффектов тиазидоподобных диуретиков. Так, в метаанализе 2019 г. прием тиазидоподобных диуретиков ассоциировался с увеличением ОР плоскоклеточного рака в 1,86 раза (1,23–2,80), базальноклеточного – в 1,19 (1,02–1,36), меланомы – в 1,14 (1,01–1,29) [36]. По результатам субанализа главным образом применение гидрохлортиазида и комбинаций, включающих гидрохлортиазид, ассоциировалось с увеличением ОР развития плоскоклеточного рака в 2,04 раза (1,79–2,33). В датском популяционном исследовании также было выявлено увеличение ОР развития плоскоклеточного рака кожи на

фоне приема гидрохлортиазида. При этом обнаружен дозозависимый характер риска – увеличение риска наблюдалось при кумулятивной дозе более 25 000 мг и достигало максимума при дозе более 200 000 мг [37].

Напротив, для спиронолактона имеются данные о возможных противоопухолевых эффектах [38]. По результатам исследования, включавшего более 70 тыс. пациентов, получающих спиронолактон, его прием ассоциировался со значимым снижением ОР рака простаты (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$). Предположительно, спиронолактон способен подавлять репарацию ДНК в опухолевых клетках и приводить к их апоптозу, что в свою очередь приводит к уменьшению объема опухоли [39].

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, снижающих кардиоваскулярную и онкологическую заболеваемость, представляется крайне перспективным направлением. В основе данных разработок лежит идентификация общих патофизиологических механизмов ССЗ и рака. Системное хроническое персистирующее воспаление является патогенетическим звеном, связывающим старение, атеросклероз и канцерогенез [40]. В исследовании CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) было показано, что влияние на воспаление посредством терапевтического человеческого моноклонального антитела к интерлейкину-1 β канакинумаба приводило к статистически значимому снижению как неблагоприятных кардиоваскулярных событий, так и событий, связанных с раком легких [41]. Так, было зарегистрировано статистически значимое дозозависимое снижение ОР возникновения рака легких на 67% и на 77% – фатального рака легких при терапии в дозе 300 мг [42]. По мнению авторов исследования, маловероятно, что канакинумаб оказывал прямое воздействие на возникно-

вание и развитие рака легких *de novo* (хотя это и не исключено). Пациенты в исследовании, у которых был диагностирован рак легких, были старше 65 лет и более 90% из них являлись активными курильщиками. Период наблюдения 3,7 года слишком мал для того, чтобы заявлять о том, что канакинумаб приводил к снижению риска развития рака легких *de novo*. Наиболее вероятно, что терапия канакинумабом приводила к снижению скорости прогрессирования, инвазирования и метастазирования рака легких, которым страдали пациенты на момент включения в исследования, но который не был диагностирован. Тем не менее результаты данного исследования открыли новые перспективы в лечении ССЗ и онкологических заболеваний, а также дали мощный стимул для планирования и проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные экспериментальные и клинические исследования с высокой степенью доказательности показали значительный противоопухолевый эффект таких широко применяемых препаратов для лечения ССЗ, как ацетилсалициловая кислота и статины, в меньшей степени – β -адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. Требуются дальнейшие исследования в отношении влияния на канцерогенез применения блокаторов кальциевых каналов и диуретиков.

Выявленные в последние годы общие патогенетические механизмы развития ССЗ и онкологических болезней, прежде всего – хроническое персистирующее воспаление, открывают новые перспективы для создания препаратов, обладающих превентивным воздействием на возникновение ССЗ и раковых новообразований.

Поступила / Received: 17.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 02.09.2020

Принята в печать / Accepted: 07.09.2020

Список литературы / References

- Jousilahti P, Laatikainen T, Salomaa V, Pietilä A, Vartiainen E, Puska P. 40-Year CHD Mortality Trends and the Role of Risk Factors in Mortality Decline: The North Karelia Project Experience. *Glob Heart*. 2016;11(2):207–212. doi: 10.1016/j.gheart.2016.04.004.
- Cao B, Bray F, Beltrán-Sánchez H, Ginsburg O, Soneji S, Soerjomataram I. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiovascular disease 1981–2010. *BMJ*. 2017;357:j2765. doi: 10.1136/bmj.j2765.
- Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S., Lanas F., Lopez-Jaramillo P., Gupta R. et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):785–794. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
- Libby P, Kober S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):824–829. doi: 10.1093/cvr/cvz058.
- Rose P.W., Watson E.K., Jenkins L.S. Aspirin for prevention of cancer and cardiovascular disease. *Br J Gen Pract*. 2011;61(587):412–415. doi: 10.3399/bjgp11X578133.
- Flossmann E., Rothwell P.M. British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369(9573):1603–1613. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60747-8.
- Tsoi K.K.F., Ho J.M.W., Chan F.C.H., Sung J.J.Y. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 10-year population cohort study in Hong Kong. *Int J Cancer*. 2019;145(1):267–273. https://doi.org/10.1002/ijc.32083.
- Lu L., Shi L., Zeng J., Wen Z. Aspirin as a potential modality for the chemoprevention of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies from 857,831 participants. *Oncotarget*. 2017;8(25):40389–40401. doi: 10.18632/oncotarget.16315.
- Chubak J., Whitlock E.P., Williams S.B., Kamineni A., Burda B.U., Buist D.S., Anderson M.L. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):814–825. doi: 10.7326/M15-2117.
- Bibbins-Domingo K.; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):836–845. doi: 10.7326/M16-0577.
- Leader A., Zelikson-Saporta R., Pereg D., Spectre G., Rozovski U., Raanani P. et al. The Effect of Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment on Cancer Incidence. *Am J Med*. 2017;130(7):826–832. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.022.
- Kuan Y.C., Huang K.W., Lin C.L., Luo J.C., Kao C.H. Effects of Aspirin or Clopidogrel on Colorectal Cancer Chemoprevention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10). pii: E1468. doi: 10.3390/cancers11101468.
- Patrignani P., Patrono C. Aspirin, platelet inhibition and cancer prevention. *Platelets*. 2018;29(8):779–785. doi: 10.1080/09537104.2018.1492105.
- Chan A.T., Arber N., Burn J., Chia W.K., Elwood P., Hull M.A. et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(2):164–178. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0391.
- Undela K., Shah C.S., Mothe R.K. Statin use and risk of cancer: An overview of meta-analyses. *World J Meta-Anal*. 2017;5(2):41–53. doi: 10.13105/wjma.v5.i2.41.

16. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1792–1802. doi: 10.1056/NEJMoa1201735.
17. Farooqi M.A.M., Malhotra N., Mukherjee S.D., Sanger S., Dhesy-Thind S.K., Ellis P., Leong D.P. Statin therapy in the treatment of active cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209486. doi: 10.1371/journal.pone.0209486.
18. Borgquist S., Broberg P., Tojjar J., Olsson H. Statin use and breast cancer survival - a Swedish nationwide study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):54. doi: 10.1186/s12885-018-5263-z.
19. Beckwith C.H., Brufsky A., Oltvai Z.N., Wells A. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):144. doi: 10.1186/s13058-018-1066-z.
20. Gong J., Sachdev E., Robbins L.A., Lin E., Hendifar A.E., Mita, M.M. Statins and pancreatic cancer (Review). *Oncology Letters.* 2017;13:1035–1040. doi: 10.3892/ol.2017.5572.
21. Shen J., Huang Y.M., Wang M., Hong X.Z., Song X.N., Zou X. et al. Renin-angiotensin system blockade for the risk of cancer and death. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016;17(3). pii: 1470320316656679. doi: 10.1177/1470320316656679.
22. Sun H., Li T., Zhuang R., Cai W., Zheng Y. Do renin-angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients? Evidence from a meta-analysis including 55 studies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(13):e6394. doi: 10.1097/MD.0000000000006394.
23. Hicks B.M., Filion K.B., Yin H., Sakr L., Udell J.A., Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4209. doi: 10.1136/bmj.k4209.
24. Wang G., Sun J., Liu G., Fu Y., Zhang X. Bradykinin Promotes Cell Proliferation, Migration, Invasion, and Tumor Growth of Gastric Cancer Through ERK Signaling Pathway. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4444–4453. doi: 10.1002/jcb.26100.
25. Ino K., Shibata K., Kajiyama H., Nawa A., Nomura S., Kikkawa F. Manipulating the angiotensin system—new approaches to the treatment of solid tumours. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6(3):243–255. doi: 10.1517/14712598.6.3.243.
26. Yap A., Lopez-Olivo M.A., Dubowitz J., Pratt G., Hiller J., Gottumukkala V. et al. Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: a meta-analysis of epidemiological and perioperative studies. *Br J Anaesth.* 2018;121(1):45–57. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.024.
27. Phadke S., Clamon G. Beta blockade as adjunctive breast cancer therapy: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:173–177. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.006.
28. Li C., Li T., Tang R., Yuan S., Zhang W. β -Blocker use is not associated with improved clinical outcomes in women with breast cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(6):BSR20200721. doi: 10.1042/BSR20200721.
29. Weberpals J., Jansen L., Carr P.R., Hoffmeister M., Brenner H. Beta blockers and cancer prognosis – The role of immortal time bias: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2016;47:1–11. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.04.004.
30. Coelho M., Soares-Silva C., Brandão D., Marino F., Cosentino M., Ribeiro L. β -Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(2):275–291. doi: 10.1007/s00432-016-2278-1.
31. Raebel M.A., Zeng C., Cheetham T.C., Smith D.H., Feigelson H.S., Carroll N.M. et al. Risk of Breast Cancer With Long-Term Use of Calcium Channel Blockers or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Among Older Women. *Am J Epidemiol.* 2017;185(4):264–273. doi: 10.1093/aje/kww217.
32. Grimaldi-Bensouda L., Klungel O., Kurz X., de Groot M.C., Maciel Afonso A.S., de Bruin M.L., Reynolds R., Rossignol M. Calcium channel blockers and cancer: a risk analysis using the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *BMJ Open.* 2016;6(1):e009147. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009147.
33. Rotshild V., Azoulay L., Zarifeh M., Masarwa R., Hirsh-Racah B., Perlman A. et al. The Risk for Lung Cancer Incidence with Calcium Channel Blockers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Drug Saf.* 2018;41(6):555–564. doi: 10.1007/s40264-018-0644-4.
34. Rotshild V., Azoulay L., Feldhamer I., Perlman A., Muszkat M., Matok I. Calcium Channel Blocker Use and the Risk for Prostate Cancer: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy.* 2019;39(6):690–696. doi: 10.1002/phar.2266.
35. Wang Z., White D.L., Hoogeveen R., Chen L., Whitsel E.A., Richardson P.A. et al. Anti-Hypertensive Medication Use, Soluble Receptor for Glycation End Products and Risk of Pancreatic Cancer in the Women's Health Initiative Study. *J Clin Med.* 2018;7(8):E197. doi: 10.3390/jcm7080197.
36. Shin D., Lee E.S., Kim J., Guerra L., Naik D., Prida X. Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res.* 2019;11(4):247–255. doi: 10.14740/jocmr3744.
37. Pedersen S.A., Gaist D., Schmidt S.A.J., Hölmich L.R., Friis S., Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):673–681.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.042.
38. Mackenzie I.S., Morant S.V., Wei L., Thompson A.M., MacDonald T.M. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(3):653–663. doi: 10.1111/bcp.13152.
39. Gold A., Eini L., Nissim-Rafinia M., Viner R., Ezer S., Erez K. et al. Spironolactone inhibits the growth of cancer stem cells by impairing DNA damage response. *Oncogene.* 2019;38(17):3103–3118. doi: 10.1038/s41388-018-0654-9.
40. Libby P., Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases—expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):824–829. doi: 10.1093/cvr/cvz058.
41. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
42. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Thuren T., Everett B.M., Libby P., Glynn R.J. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10105):1833–1842. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X.

Информация об авторах:

Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой 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@ya.ru

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

Information about the authors:

Igor I. Shaposhnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: shaposhnik@ya.ru

Vadim V. Genkel, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: henkel-07@mail.ru

Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе – акцент на коррекцию гиперфосфатемии

А.М. Есаян , ORCID: 0000-0002-7202-3151, e-mail: essaian.ashot@gmail.com

А.Р. Ринд, ORCID: 0000-0002-0691-8264, e-mail: anastasiia.rind@gmail.com

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Минерально-костные нарушения, возникающие при хронической болезни почек (ХБП-МKN), – один из важнейших факторов, определяющих прогноз у пациентов на программном диализе. Синдром «ХБП-МKN» возникает еще на стадии ХБП С2, достигая максимума у пациентов с терминальной ХБП. В настоящее время центральную роль в патогенезе ХБП-МKN отводят гиперфосфатемии (т. н. фосфат-центрическая парадигма). В свою очередь, гиперфосфатемия приводит к нарастанию уровня фосфатурического гормона – фактора роста фибробластов 23-го типа (ФРФ23). ФРФ23 вызывает ремоделирование и фиброз миокарда, почечной паренхимы, развитие кальциноза и атеросклероза сосудов. Таким образом, гиперфосфатемия опосредованно через нарастание уровня ФРФ23 – одно из важнейших проявлений прогрессирующей ХБП и значимый фактор высокой общей и кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у данного контингента пациентов. Учитывая то, что сердечно-сосудистые события являются основной причиной смертности пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии диализом, коррекция гиперфосфатемии является необходимым условием для успешного мониторинга состояния данной группы пациентов и воздействия на прогноз. В обзоре приведены основные подходы к коррекции гиперфосфатемии при ХБП, такие как коррекция питания, модификация диализных методов, а также применение фосфат-связывающих препаратов. Подробно рассмотрены преимущества бескальциевых фосфат-связывающих препаратов по сравнению с препаратами, содержащими в своем составе кальций. К терапии гиперфосфатемии следует подходить комплексно, применяя оптимальные режимы диализной терапии, обучение и контроль диетического потребления фосфатов с обязательным использованием фосфат-связывающих препаратов, обладающих наибольшей эффективностью и хорошей общей переносимостью.

Ключевые слова: гиперфосфатемия, хроническая болезнь почек, диализ, диетотерапия, фосфат-связывающие препараты, минерально-костный обмен, кардиоваскулярные осложнения

Для цитирования: Есаян А.М., Ринд А.М. Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе – акцент на коррекцию гиперфосфатемии. *Медицинский совет*. 2020;(14):64–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-64-69.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular problems in dialysis patients – focus on correcting hyperphosphatemia

Ashot M. Essaian , ORCID: 0000-0002-7202-3151, e-mail: essaian.ashot@gmail.com

Anastasiia R. Rind, ORCID: 0000-0002-0691-8264, e-mail: anastasiia.rind@gmail.com

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Mineral-bone disorder in chronic kidney disease (CKD-MBD) is one of the most important factor determining prognosis in dialysis patients. CKD-MBD syndrome occurs at the CKD stage 2 and reaches its maximum in patients with end-stage renal disease. Currently, hyperphosphatemia plays a central role in the pathogenesis of CKD-MBD (the so-called “phosphate-centric paradigm”). In turn, hyperphosphatemia leads to an increase in the level of phosphaturic hormone – fibroblast growth factor type 23 (FGF23). FGF23 causes remodeling and fibrosis of the myocardium, renal parenchyma, the development of calcification and vascular atherosclerosis. Thus, hyperphosphatemia, indirectly, through an increase in the level of FGF23, is one of the most important manifestation of progressive CKD and a significant factor of high overall and cardiovascular morbidity and mortality in this cohort of patients. Given that cardiovascular events are the main cause of mortality in patients on renal replacement therapy with dialysis, correction of hyperphosphatemia is a prerequisite for successful monitoring of this group of patients and influencing prognosis. The review presents the main approaches for the correction of hyperphosphatemia in CKD, such as nutritional correction, modification of dialysis methods, and prescribing of phosphate binders. The advantages of calcium-free phosphate-binding agents are considered in details and had compared with effects of containing calcium phosphate binders.

The treatment of hyperphosphatemia should be approached comprehensively, using optimal dialysis therapy regimens, training and monitoring dietary phosphate consumption with the obligatory use of phosphate binders that are most effective and well tolerated.

Keywords: chronic kidney disease, bone mineral metabolism, hyperphosphatemia, cardiovascular complications, dialysis, diet, phosphate binders

For citation: Essaian A.M., Rind A.R. Cardiovascular problems in dialysis patients – focus on correcting hyperphosphatemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):64–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-64-69.

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

ВВЕДЕНИЕ

Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП-МКН) существенно влияют на выживаемость пациентов с ХБП. Особенно это актуально для пациентов, находящихся на программном диализе. Значимыми факторами риска смерти являются гипер- или гипокальциемия, гиперфосфатемия, высокий или очень низкий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), нарастание уровня фактора роста фибробластов 23-го типа (ФРФ23) [1].

В частности, гиперфосфатемия строго коррелирует с высокой кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью (т. н. фосфат-центрическая парадигма).

Патогенез ХБП-МКН сложен и обусловлен процессами, наблюдаемыми по мере ухудшения функции почек: гиперфосфатемией и связанным с этим усиленным синтезом ФРФ23 для поддержания гомеостаза фосфора, уменьшением синтеза кальцитриола в проксимальных канальцах, нарастанием уровня ПТГ.

ФРФ23 – фосфатурический гормон, вырабатываемый остеоцитами и реализующий свои эффекты при участии трансмембранного белка klotho. ФРФ23 стимулирует секрецию ПТГ, подавляет образование кальцитриола [2].

Появились также данные об участии микроРНК в патогенезе ХБП-МКН. В частности, повышенный уровень микроРНК-21 ассоциирован с гиперпаратиреозом, а микроРНК-126 и микроРНК-210 играют роль в развитии сосудистой кальцификации и атеросклероза [3].

Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при хронической болезни почек (ХБП) выделяют традиционные (пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия, гиподинамия, генетическая предрасположенность) и нетрадиционные (оксидативный стресс, системное воспаление, нарушения метаболизма кальция/фосфатов, дефицит витамина Д, анемия, гипергомоцистеинемия, белково-энергетическая недостаточность, уремические токсины) [4]. Сердечно-сосудистая заболеваемость нарастает по мере снижения СКФ и достигает максимума у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [5]. У таких больных, кроме увеличения выраженности вышеперечисленных факторов риска (анемии, гиперфосфатемии), также возникают новые. В частности, формирование сосудистого доступа – артерио-венозной фистулы (АВФ) приводит к увеличению объемной нагрузки на сердце, а регулярный контакт крови с диализной мембраной – к развитию хронического воспалительного стресса [6].

ХБП-МКН способствуют также развитию кальцификации стенок сосудов и клапанов сердца, гипертрофии левого желудочка, выраженной артериальной гипертензии, что в конечном итоге снижает выживаемость пациентов, находящихся на программном диализе [7].

Посредством экспериментальных исследований был объяснен механизм влияния фосфатов на сердечно-сосудистую систему. Фосфаты могут напрямую способствовать сосудистому повреждению вследствие воспа-

лительных реакций на эндотелиальные гладкомышечные клетки, индукции эндотелиальной дисфункции и кальцификации. В результате этого происходит остеогенная трансформация гладкомышечных клеток в остеобласты [4, 8].

Атерогенезу способствует повышенное потребление фосфора.

Различают два типа кальциноза артерий [9]:

- интимальный кальциноз: кальциноз атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и, как следствие, их нестабильность с развитием инфаркта миокарда и внезапной смерти,

- медиакальциноз сосудов способствует потере эластичности стенок сосудов, тем самым повышая скорость пульсовой волны; характеризуется повышением артериального давления, гипертрофии левого желудочка с последующим нарастанием сердечной недостаточности, возникновением аневризм, инсультов.

У больных с ХБП С5(Д) [10] высока вероятность развития пороков сердца на фоне кальциноза клапанного аппарата сердца и зачастую инфекционного поражения створок клапанов, что может проявляться рецидивирующей острой левожелудочковой недостаточностью [11].

Нарушения костно-минерального обмена достоверно влияют на отдаленную выживаемость больных на программном гемодиализе [12].

Для оценки кальциноза применяется боковая абдоминальная рентгенография с полуколичественной оценкой кальцификации брюшной аорты по методу Каурпила, ультрасонография, ЭхоКГ (кальциноз структур сердца) [13, с. 730–752]. В качестве «золотого стандарта» принят показатель Агатстона [14].

Таким образом, очевидно, что коррекция гиперфосфатемии является необходимым условием для улучшения прогноза пациентов, находящихся на программном диализе. С этой целью следует поддерживать показатели фосфорно-кальциевого обмена в пределах референсных значений [15].

В рутинной клинической практике контроль и коррекция гиперфосфатемии основывается на 4 основных принципах [16]:

- ограничение потребления фосфатов,
- удаление фосфатов диализом,
- уменьшение всасывания фосфатов фосфат-связывающими препаратами,
- профилактика и лечение почечной остеодистрофии.

ОГРАНИЧЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ФОСФАТОВ

Неотъемлемой частью терапии гиперфосфатемии является низкофосфатная диета [17].

Снижение потребления фосфатов является широко распространенной стратегией, помогающей контролировать гиперфосфатемию. Это основополагающая часть рекомендаций, изданных в руководствах KDIGO, с ежедневным потреблением фосфатов 800–1000 мг/сут и ежедневным потреблением белка (основного источника пищевого фосфата) 1,2 г/кг массы тела [18]. Однако сле-

дует учитывать несколько важных факторов при предложении диетического ограничения фосфатов.

1. Поскольку существует прямая связь между содержанием белка и фосфатов в потребляемой пище, особенно удобно использование фосфат-белкового коэффициента (ФБК), определяющего содержание фосфатов в миллиграммах на 1 г белка, верхним пределом которого является 12 мг/г [19].
2. Необходимо также учитывать не только содержание фосфатов в пище, но и их биодоступность. В частности, фосфат растительного происхождения хуже абсорбируется в кишечнике (обычно меньше на 50%), чем фосфат животного белка [20]. Влияние источника фосфата было изучено в исследовании, сравнивающем вегетарианскую и мясную диеты: после 1 нед. вегетарианской диеты у пациентов были меньше уровни сывороточного фосфора, более низкие уровни FGF23 по сравнению с пациентами, потреблявшими животный белок [21].
3. На уровень фосфатов влияет также способ приготовления пищи. В частности, процесс варки снижает содержание фосфатов на 40–50% [22].

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ ДИАЛИЗОМ

Существуют особенности диализного выведения фосфора: концентрация фосфора быстро снижается в первую фазу диализа, однако затем, после снижения до 40% от исходного, уровень его стабилизируется, в отличие от продолжающегося снижения уровня мочевины в крови [23]. Через 2 ч после завершения сеанса диализа уровень фосфора в сыворотке крови восстанавливается почти до исходного значения.

При этом увеличение площади и проницаемости диализатора имеет ограниченные возможности в повышении клиренса фосфатов из-за их преимущественно внутриклеточного содержания и медленного перемещения между секторами тела, приводя к выраженному эффекту рикошета [24].

Имеются данные о достоверном снижении преддиализного уровня неорганического фосфора и фосфорно-кальциевого произведения при использовании сукцинат-содержащего диализного раствора [25].

Пожалуй, лишь увеличение частоты диализных сессий (например, ежедневный 2-часовой гемодиализ) или их удлинение (домашний ночной диализ) позволяет существенно снизить уровень фосфора неорганического сыворотки крови [26]. Тем не менее ни тот ни другой подход не получили широкого распространения в силу экономических и организационных сложностей.

Наиболее эффективно выводится фосфор при применении метода гемодиализации [27]. В то же время перитонеальный диализ не имеет преимуществ перед гемодиализом по эффективности выведения фосфатов из организма [28].

Также у пациентов должны быть предприняты все возможные усилия для сохранения остаточной функции

почек, поскольку она способствует почечному клиренсу растворенных веществ, включая фосфаты [29].

В целом в подавляющем большинстве случаев коррекция диеты и диализом не обеспечивает адекватный контроль фосфатемии ввиду организационных и технических ограничений и низкой комплаентности пациентов (частое нарушение диеты) [30].

ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

У диализных пациентов даже при условии строгого соблюдения пациентами диеты и качественного диализа без применения эффективных фосфат-связывающих препаратов (ФСП) практически невозможно достичь адекватного контроля гиперфосфатемии. В частности, в крупном исследовании COSMOS, проведенном в 2005–2007 гг. и включавшем диализные центры из 20 европейских стран, только у 52% диализных пациентов был достигнут контроль сывороточного уровня фосфатов в пределах целевых значений, рекомендованных KDOQI [31]. Причем показатели были хуже в восточно-европейских странах, где доступ к современным ФСП на тот период был ограничен. В то же время применение ФСП ассоциируется со снижением риска общей и кардиоваскулярной летальности [32].

Различают кальций-содержащие и не содержащие кальций ФСП (табл. 1).

● Таблица 1. Фосфат-связывающие препараты

● Table 1. Phosphate binders

Группы препаратов	Активная субстанция	Торговое название
С высоким содержанием кальция	Кальций карбонат Кальций ацетат	
С низким содержанием кальция	Кальций ацетат + магний карбонат	ОсваРен®
Не содержащие кальций	Лантан карбонат Севеламер гидрохлорид Севеламер карбонат Алюминий гидроксид Железа оксигидроксид	Фосренол® Ренагель® Селамерекс® Алмагель®* Вельфоро 500®

* Off-label (не по инструкции).

К кальций-содержащим ФСП относятся кальция ацетат и кальция карбонат, а также осварен (кальций ацетат + магний карбонат).

Указанные препараты используются при гиперфосфатемии у пациентов с гипокальциемией или уровнем сывороточного кальция в пределах целевого диапазона. Они характеризуются оптимальным соотношением «цена/эффективность», поэтому часто применяются в качестве стартовой линии терапии. Однако наличие кальция в составе препарата может способствовать развитию и/или прогрессированию внекостной кальцификации и нарушению обмена костной ткани, повышается риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ХБП [33].

Кальциевые ФСП не следует применять при:

- гиперкальциемии,
- кальцификации сосудов и тканей,
- персистирующем низком уровне ПТГ,
- адинамической болезни кости,
- лечении препаратами активного витамина Д.

Тем не менее их применение следует рассмотреть при приеме кальцимиметиков.

Согласно обновленным рекомендациям KDIGO по ХБП-МКН 2017, у взрослых больных с ХБП С5(Д), получающих фосфат-снижающую терапию, предлагается ограничивать дозы кальций-содержащих ФСП не только при стойкой или рецидивирующей гиперкальциемии, но и при нормальном уровне фосфатов [34].

Не содержащие кальций ФСП являются препаратами выбора для долгосрочной терапии гиперфосфатемии. Это обосновывается их явными преимуществами, по сравнению с кальций-содержащими ФСП, относительно кардиопротекции и снижения общей летальности у пациентов с ХБП (табл. 1). В частности, метаанализ, включавший 11 открытых рандомизированных исследований ($n = 4\,622$) выявил 22%-ное снижение смертности от всех причин среди пациентов, получавших бескальциевые ФСП – севеламер (10 исследований; $n = 3\,268$) и лантана карбонат (одно исследование; $n = 1\,354$), по сравнению с ФСП на основе кальция (относительный риск (ОР) 0,78; 95% ДИ 0,61–0,98) [35].

Одним из наиболее изученных не содержащих кальций ФСП является севеламер [36]. Он не абсорбируется, эффективно связывая фосфат в просвете кишечника.

В открытом рандомизированном исследовании, включавшем 466 пациентов из 18 диализных центров Италии после 24-недельного (в среднем 28 ± 10 мес.) приема севеламера или кальция карбоната, установили, что в группе пациентов, получавших севеламер, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие аритмий сердца была существенно ниже, чем среди тех, кто получал карбонат кальция (ОР – 0,06; 95% ДИ 0,01–0,25; $p < 0,001$). Похожие результаты были получены в отношении всех причин кардиоваскулярной и общей летальности [37].

В более позднем метаанализе, включившем 12 564 диализных пациента из исследований DOPPS фазы 3 и 4 (2005–2011 гг.), из которых 2 606 получали севеламер, оценивали общую выживаемость среди тех, кто исходно не получал ФСП или принимал карбонат кальция. Общая летальность пациентов на терапии севеламером оказалась ниже на 14% [38].

Первоначально севеламер выпускался в виде гидрохлорида, но в последующем была разработана улучшенная формула – севеламера карбонат (отечественный препарат Селамерекс, «Сотекс»).

Севеламера карбонат, в отличие от таблетированного севеламера гидрохлорида (прием суточной дозы в 3 приема), зарегистрирован не только в виде таблеток, но и в более удобной для применения форме – в виде порошка (суточная доза – в один прием).

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании у диализных пациентов обе формулы

препарата были эквивалентны в плане снижения уровня фосфора в плазме крови, повышения уровня интактного ПТГ, одинаково не влияли на уровень кальция в сыворотке крови. Однако при применении севеламера карбоната достигался дополнительный положительный эффект – увеличение бикарбонатов в плазме крови [39].

Севеламера карбонат может быть предпочтителен у пациентов с риском метаболического ацидоза, что, по-видимому, особенно актуально у пациентов на додиализной стадии ХБП.

В рандомизированном клиническом исследовании RA21 [40] при сравнении железа (III) оксигидроксида (РА21) с севеламера карбонатом были получены сопоставимые результаты по коррекции гиперфосфатемии, однако в группе севеламера карбоната отмечалась меньшая частота отмены препарата вследствие возникновения нежелательных явлений (6,6 и 15,7% соответственно). Умеренная преходящая диарея и гиперфосфатемия чаще наблюдались в группе РА21, а тошнота и запоры – в группе севеламера карбоната.

Чрезвычайно важным фактором прогрессирования ХБП-МКН является нарастающее повышение уровня ФРФ23 – один из важнейших факторов риска смерти у пациентов на программном гемодиализе [41].

В posthoc-анализе рандомизированного клинического исследования РА21 [40], предпринятом теми же авторами, после 24-недельного лечения железа (III) оксигидроксидом или севеламера карбонатом ($n = 710$ и $n = 349$ соответственно), были отобраны 549 пациентов, которые продолжали лечение в течение 28 нед. Терапия обеими ФСП к концу 1 года наблюдения привела к значимому, стойкому снижению в объединенной группе сывороточного фосфора на 30% ($p < 0,001$) и среднего уровня ФРФ23 на 64% ($p < 0,001$).

При анализе параметров ХБП-МКН в каждой группе по отдельности статистически значимых различий между железа (III) оксигидроксидом и севеламера карбонатом в отношении уровней сывороточного фосфора, ФРФ23, интактного ПТГ и общего кальция не было установлено.

Таким образом, можно констатировать, что севеламера карбонат – эффективный ФСП с хорошим профилем безопасности, малым числом побочных эффектов. Данный препарат имеет благоприятные плейотропные эффекты: уменьшение риска сосудистой кальцификации, снижение уровней проатерогенных липопротеидов низкой плотности, противовоспалительный эффект – снижение уровня провоспалительных цитокинов. Среди недостатков: риск абсорбции некоторых витаминов. Также севеламер можно принимать на додиализной стадии, что обеспечивает преемственность терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные возможности лечения, до сих пор гиперфосфатемия и связанные с нею минерально-костные нарушения представляют собой трудно-разрешимую проблему в терапии больных ХБП.

● **Таблица 2.** Сводная информация по ФСП

● **Table 2.** Phosphate binders summary

Препарат	Торговое название	Состав	Преимущества	Недостатки
Алюминий-содержащие ФСП	Алмагель®	Алюминия гидроксид + магния гидроксид	Эффективен Доступен	Назначение off-label Не зарегистрирован у пациентов с ХБП С5(Д) Алюминиевая токсичность Кумулятивный эффект
Кальция карбонат		400 мг Са в 1 г препарата	Эффективен Доступен	Риск гиперкальциемии Внекостная кальцификация Адинамическая болезнь кости Супрессия ПТГ
Кальция ацетат		250 мг Са в 1 г препарата	Эффективен Доступен	Риск гиперкальциемии Внекостная кальцификация Адинамическая болезнь кости Супрессия ПТГ
Кальция ацетат/магния карбонат	ОсваРен®	110 мг Са и 60 мг Mg в 1 таблетке	Эффективен Меньше риск перегрузки Са	Риск гипермагниемии
Севеламера карбонат	Селамерекс®	Анионообменный полимер	Эффективен Улучшает липидный профиль	Запоры Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов
Севеламера гидрохлорид	Ренагель®		Уменьшает кальцификацию сосудов	
Лантана карбонат	Фосренол®	500, 750, 1000 мг лантана в 1 таблетке	Эффективен	Накопление в костной ткани
Комплекс железа оксигидроксида	Вельфоро 500®	500 мг железа в 1 таблетке	Самая высокая фосфат-связывающая способность Низкое межлекарственное взаимодействие	Преходящая диарея

Необходимо проводить терапию гиперфосфатемии комплексно, применяя оптимальные режимы диализной терапии, обучение и контроль диетического потребления фосфатов с использованием ФСП, обладающих наибольшей эффективностью и хорошей общей переноси-

мостью. В сводной табл. 2 представлена характеристика различных ФСП.

Поступила / Received: 04.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 20.08.2020
Принята в печать / Accepted: 21.08.2020

Список литературы / References

- Barreto F., Barreto D., Massy Z., Druke T. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(8):1043–1056. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.002.
- Edmonston D., Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nature Reviews Nephrology.* 2020;16(1):7–19. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5.
- Metzinger-Le Meuth V., Burtsey S., Maitrias P., Massy Z., Metzinger L. microRNAs in the pathophysiology of CKD-MBD: Biomarkers and innovative drugs. *Molecular Basis of Disease.* 2017;1863(1):337–345. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.10.027.
- Martínez-Moreno J.M., Herencia C., de Oca A.M., Díaz-Tocados J.M., Vergara N., Gómez-Luna M.J. et al. High phosphate induces a pro-inflammatory response by vascular smooth muscle cells and modulation by vitamin D derivatives. *ClinSci (Lond).* 2017;131(13):1449–1463. doi: 10.1042/CS20160807.
- Kendrick J., Kestenbaum B., Chonchol M. Phosphate and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(2):113–119. doi: 10.1053/j.ackd.2010.12.003.
- Six I., Maizel J., Barreto F.C., Rangrez A.Y., Dupont S., Slama M. et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res.* 2012;96(1):130–139. doi: 10.1093/cvr/cvs240.
- Faul C., Amaral A.P., Oskoui B., Hu M.-C., Sloan A., Isakova T. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393–4408. doi: 10.1172/JCI46122.
- Santamaria R., Diaz-Tocados J.M., Pendon-Ruiz de Mier M.V., Robles A., Salmeron-Rodriguez M.D., Ruiz E. et al. Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function: a search for mechanisms. *Sci Rep.* 2018;8:13701. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32065-2>.
- Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C.M., Towler D.A. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res.* 2011;109(6):697–711. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234914.
- Floege Ju. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol.* 2016;29:329–340. doi: 10.1007/s40620-016-0266-9.
- Ketteler M., Wüthrich R.P., Floege J. Management of hyperphosphataemia in chronic kidney disease—challenges and solutions. *Clin Kidney J.* 2013;6(2):128–136. doi: 10.1093/ckj/sfs173.
- Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J., Bild D.E., Burke G., Folsom A.R. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336–1345. doi: 10.1056/NEJMoa072100.
- Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Земченков А.Ю., Ряснянский В.Ю., Ветчинникова О.Н. и др. Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. В: Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. (ред.). *Нефрология. Национальные рекомендации.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 730–751.
- Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Земченков А.Ю., Ряснянский В.Ю., Ветчинникова О.Н. et al. Treating mineral and bone disorders in CKD. In: Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. (eds.). *Nephrology: National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. С. 730–751. (In Russ.)
- Chauhan V., Kelepouris E., Chauhan N., Vaid M. Current concepts and management strategies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *South Med J.* 2012;105(9):479–485. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318261f7fe.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2017;7(1):1–59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- Gallieni M., De Luca N., Santoro D., Meneghel G., Formica M., Grandalano G. et al. Management of CKD-MBD in non-dialysis patients under regular nephrology care: a prospective multicenter study. *J Nephrol.* 2016;29:71–78. doi: 10.1007/s40620-015-0215-z.
- Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R., Kovessy C.P., Bross R., Shinaberger C.S. et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):519–530. doi: 10.2215/CJN.06080809.
- Cupisti A., Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):180–190. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.018.
- Karp H., Ekholm P., Kemi V., Ikonen S., Hirvonen T., Närkki S., Lamberg-Allardt C. Differences among total and in vitro digestible phosphorus content of plant foods and beverages. *J Ren Nutr.* 2012;22(4):416–422. doi: 10.1053/j.jrn.2011.04.004.
- Jones W.L. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Ren Nutr.* 2001;11(2):90–96. doi: 10.1016/s1051-2276(01)38751-4.
- Benini O., D'Alessandro C., Gianfaldoni D., Cupisti A. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a renal and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(4):303–308. doi: 10.1053/j.jrn.2010.06.021.
- Bump M. Organic phosphorus versus inorganic phosphorus: empowering adult kidney patients with nutrition education. *J Ren Nutr.* 2016;26(5):E31–E33. doi: 10.1053/j.jrn.2016.05.002.
- Daugirdas J.T., Chertow G.M., Larive B., Pierratos A., Greene T., Ayus J.K. et al. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. *JASN.* 2012;23(4):727–738. doi: 10.1681/ASN.2011070688.
- Culleton B.F., Walsh M., Klarenbach S.W., Mortis G., Scott-Douglas N., Quinn R.R. et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(11):1291–1299. doi: 10.1001/jama.298.11.1291.
- Смирнов А.В., Лазеба В.А., Сапожников Д.Б. *Раствор для бикарбонатного диализа.* Патент RU 2521361. 2012. Режим доступа: <https://findpatent.ru/patent/252/2521361.html>.
- Смирнов А.В., Лазеба В.А., Сапожников Д.Б. *Bicarbonate dialysis solution.* Patent RU 2521361. 2012. (In Russ.) Available at: <https://findpatent.ru/patent/252/2521361.html>.
- Lockridge R.S., Spencer M., Craft V., Pipkin M., Campbell D., McPhatter L. et al. Nightly home hemodialysis: five and one-half years of experience in Lynchburg, Virginia. *Hemodial Int.* 2004;8(1):61–69. doi: 10.1111/j.1492-7535.2004.00076.x.

27. McCullough P.A., Sandberg K.R., Dumler F., Yanez J.E. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol.* 2004;17(2):205–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15293519/>.
28. Ansell D. Serum phosphate and outcomes in PD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):667–668. doi: 10.1093/ndt/gfl593.
29. Savica V., Calò L.A., Monardo P., Santoro D., Bellinghieri G. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2065–2068. doi: 10.1093/ndt/gfl289.
30. Van Camp Y.P., Vrijens B., Abraham I., Rompaey B.V., Elseviers M.M. Adherence to phosphate binders in hemodialysis patients: prevalence and determinants. *J Nephrol.* 2014;27:673–679. doi: 10.1007/s40620-014-0062-5.
31. Fernández-Martín J.L., Carrero J.J., Benedik M., Bos W.J., Covic A., Ferreira A. et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1922–1935. doi: 10.1093/ndt/gfs418.
32. Fissell R.B., Karaboyas A., Bieber B.A., Sen A., Li Y., Lopes A.A. et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: findings from the DOPPS. *Hemodial Int.* 2016;20(1):38–49. doi: 10.1111/hdi.12315.
33. Ruospo M., Palmer S.C., Natale P., Craig J.C., Vecchio M., Elder G.J., Strippoli G.F.M. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(8):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub3.
34. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., Fukagawa M., Herzog C.A., McCann L. et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Int Med.* 2018;168(6):422–430. doi: 10.7326/M17-2640.
35. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):232–244. doi: 10.2215/CJN.06800615.
36. Isakova T., Block G. The phosphate bucket list. *Kidney Int.* 2018;93(5):1033–1035. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.010.
37. Di Iorio B., Molony D., Bell C., Cucciniello E., Bellizzi V., Russo D., Bellasi A. 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.
38. Komaba H., Wang M., Taniguchi M., Yamamoto S., Nomura T., Schaubel D.E. et al. Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1489–1497. doi: 10.2215/CJN.13091216.
39. Delmez J., Block G., Robertson J., Chasan-Taber S., Blair A., Dillon M., Bleyer A.J. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007;68(6):386–391. doi: 10.5414/cnp68386.
40. Floege J., Covic A. C., Ketteler M., Rastogi A., Chong E.M.F., Gaillard S. et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86(3):638–647. doi: 10.1038/ki.2014.58.
41. Gutierrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Shah A. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584–592. doi: 10.1056/NEJMoa0706130.

Информация об авторах:

Есаян Ашот Мовсесович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и диализа, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: essaian.ashot@gmail.com

Ринд Анастасия Рауфовна, аспирантка кафедры нефрологии и диализа, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: anastasiia.rind@gmail.com

Information about the authors:

Ashot M. Essaian, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nephrology and Dialysis, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: essaian.ashot@gmail.com

Anastasiia R. Rind, student of the Department of Nephrology and Dialysis, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: anastasiia.rind@gmail.com

Современный взгляд терапевта на проблему железодефицитной анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

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

А.И. Мартынов¹, e-mail: anatmartynov@mail.ru

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

М.М. Петина², ORCID: 0000-0003-0653-4815, e-mail: petina.mari@inbox.ru

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

² Клинико-диагностический центр «МЕДСИ»; 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а

Резюме

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всем мире занимают лидирующие позиции не только по распространенности, но и в структуре смертности. Встречаемость ССЗ возрастает с увеличением возраста и в России составляет более 50% среди населения старше 70 лет. Как известно, пожилой возраст характеризуется полиморбидностью, а все сопутствующие состояния изменяют клиническую картину, течение и прогноз ССЗ. Одним из усугубляющих факторов ССЗ является анемический синдром, в частности в случае дефицита железа. Анемия также представляет собой важную проблему практического здравоохранения, т. к. влияет на качество жизни, смертность и является частой причиной обращения к врачу. Анализ литературных источников продемонстрировал, что анемия является независимым предиктором кардиоваскулярных заболеваний и неблагоприятных исходов. В связи с тем что частота анемии увеличивается с возрастом, это делает ее частой сопутствующей патологией сердечно-сосудистых катастроф. Возможным механизмом представляется усиление симпатической активности и сердечного выброса за счет длительной индуцированной гипоксией вазодилатации, что приводит к гипертрофии левого желудочка и увеличению размеров сердца и, соответственно, к повышению потребления кислорода. Также у пациентов с ИБС, по сравнению со здоровыми, отмечена сниженная толерантность миокарда к низким уровням гемоглобина. В соответствии с этим пациентам необходимо проводить полноценное обследование, включая обязательное определение и контроль уровня гемоглобина. Первостепенные меры должны быть направлены на устранение этиологического фактора, вызывающего анемию различной степени тяжести. В качестве основной терапии применяются пероральные и внутривенные препараты железа, а также препараты эритропоэтина.

Несмотря на разработанные эффективные схемы диагностики и лечения данных заболеваний, широкий спектр эффективных лекарственных препаратов, проблемы в данном направлении остаются в числе самых актуальных.

Ключевые слова: полиморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, железодефицитная анемия, анемический синдром, сидеропенический синдром, железосодержащие препараты

Для цитирования: Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Юн В.Л., Петина М.М. Современный взгляд терапевта на проблему железодефицитной анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Медицинский совет.* 2020;(14):70–78. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-70-78.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The modern view of general practitioner on the problem of iron deficiency anemia in patients with cardiovascular pathology

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

Anatoliy I. Martynov¹, e-mail: anatmartynov@mail.ru

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

Mariya M. Petina², ORCID: 0000-0003-0653-4815, e-mail: petina.mari@inbox.ru

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

² MEDSI Clinical Diagnostic Center; 3a, Gruzinskiy Lane, Moscow, 123056, Russia

Abstract

Presently, cardiovascular diseases (CVD) hold the leadership positions not only in terms of prevalence, but also in the mortality structure all over the world. The incidence of CVD increases with age and accounts for more than 50% among the population over 70 years old in Russia. As it is known, old age is characterized by polymorbidity, and all concomitant conditions change the clinical picture, course, and prognosis of CVD. Anemic syndrome is one of the aggravating factors of CVD, particularly in the case of iron deficiency. Anemia is also an important problem of health service practices, as it affects the quality of life, mortality and is a common reason for seeking medical advice. The literature analysis shows that anemia is an independent predictor of cardiovascular disease and adverse outcomes. Due to the fact that the incidence rate of anemia increases with age, it makes it a frequent con-

comitant pathology of cardiovascular accidents. The increase in sympathetic activity and cardiac output due to prolonged hypoxia-induced vasodilation, which results in left ventricular hypertrophy and an increase in the size of the heart and, accordingly, in the increased oxygen consumption seems to be the mechanism of the pathology. Also, decreased myocardial tolerance to low hemoglobin levels is observed in patients with coronary artery disease as compared with healthy subjects. Therefore, patients need to pass a comprehensive examination, including the mandatory measurement and monitoring of hemoglobin levels. Primary measures should be aimed at eliminating the etiological factor that causes anemia of varying severity. Oral and intravenous iron drugs, as well as erythropoietin drugs should be used as the main therapy.

Despite the effective diagnosis and treatment regimens designed for the treatment of these diseases, and a wide range of effective drugs, problems in this area remain the most urgent.

Keywords: polymorbidity, cardiovascular diseases, iron deficiency anemia, anemic syndrome, sideropenic syndrome, iron-containing drugs

For citation: Gorohovskaya G.N., Martynov A.I., Yun V.L., Petina M.M. The modern view of general practitioner on the problem of iron deficiency anemia in patients with cardiovascular pathology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):70–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-70-78.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из самых актуальных проблем современной медицины, особенно в гериатрической практике, является полиморбидность. В среднем при клиническом обследовании больных пожилого и старческого возраста диагностируется не менее 4–5 болезней, проявлений патологических процессов [1]. По сведениям Г.Б. Аксентова [2], у пожилых пациентов гериатрического стационара отмечалось 4,1 заболевание на одного человека, а у старых – 4,6 (учитывались только клинически выраженные нозологические формы, проявлявшиеся у пациентов в течение ряда лет). По данным Van den Akker et al. [3], 78% лиц в возрасте 80 лет и старше имеют два и более хронических заболеваний, тогда как среди детей и подростков до 19 лет процент полиморбидности не превышает 10. Л.Б. Лазебник и др. [4] анализировали число заболеваний у больных терапевтических отделений геронтологического стационара в зависимости от возраста. Авторами получены данные числа заболеваний на одного пациента в возрасте 60–65 лет – $5,2 \pm 1,7$; 66–70 лет – $5,4 \pm 1,4$; 71–75 лет – $7,6 \pm 1,7$; 76–80 – $5,8 \pm 1,6$; 81–85 – $5,8 \pm 1,8$; 86–90 – $4,4 \pm 1,6$; у долгожителей 91–95 лет – $3,2 \pm 0,5$.

Начало заболеваний, формирующих полиморбидность и их хронизацию, приходится преимущественно на средний возраст, но результат их суммарного накопления, т. е. период яркой демонстрации, начинает проявляться именно в пожилом возрасте [1]. Взаимовлияние заболеваний изменяет их классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз.

Наиболее частой полиморбидной патологией у людей пожилого возраста является кардиологическая, которая нередко сочетается с анемическим синдромом разной степени выраженности железододефицитной анемии (ЖДА) [5].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти. Многие пациенты с данной патологией страдают анемией в результате острых или хронических сопутствующих состояний. Анемия отмеча-

ется у 1,62 млрд людей, что составляет 24,8% от общего населения планеты. В среднем у пожилых людей распространенность анемии достигает 23,9%. У госпитализированных больных ее частота колеблется от 36 до 80%, у 25–48% больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и 10–20% – у пациентов с ИБС¹.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Анемия – это клинко-гематологический синдром, в основе которого лежит тканевая гипоксия, развивающаяся из-за снижения количества гемоглобина в крови в результате кровопотери, нарушения образования эритроцитов, их усиленной деструкции или сочетания указанных причин [6].

В половине случаев причиной анемии является дефицит железа². Недостаток железа не только нарушает образование эритроцитов, но и ухудшает клеточные функции, связанные с мышечным метаболизмом, влияет на функцию митохондрий, нейротрансмиттеров, синтез ДНК и иммунную систему [7].

Гипоксия при анемии компенсируется каскадом гемодинамических и гемодинамически неассоциированных механизмов, таких как активация продукции эритропоэтина, повышение тканевой утилизации кислорода. Реализация основных гемодинамических факторов достигается путем повышения контрактильной способности миокарда, уменьшения постнагрузки, увеличения преднагрузки, реализацией положительного ино- и хронотропных эффектов. Повышение продукции оксида азота, индуцированная гипоксией вазодилатация и снижение вязкости крови являются причиной уменьшения сосудистого сопротивления и приводят к снижению постнагрузки. Хроническая анемия стимулирует ангиогенез и образование новых мелких сосудов. Развитие коллатералей и микроциркуляторного русла способствует снижению постнагрузки. Повышение венозного возврата (пред-

¹ Распространенность анемии в мире и число лиц, подверженных анемии. Режим доступа: https://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/ru.

² Там же.

нагрузки) и кровенаполнения левого желудочка способствует увеличению конечного диастолического объема и фракции выброса левого желудочка. При кратковременной анемии эти изменения обратимы, при хронизации процесса приводят к ремоделированию с формированием эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, как и при других формах объемных перегрузок [8].

Увеличение сердечного выброса, в свою очередь, способствует развитию артериального ремоделирования центральных сосудов эластического типа, таких как аорта и общие сонные артерии, за счет увеличения просвета и компенсаторного утолщения комплекса интимы-медиа. Как следствие – повышение систолического давления и инерции, большая масса крови попадает в дилатированную артериальную систему. Активация симпатической нервной системы усиливает контрактильность левого желудочка и увеличивает частоту сердечных сокращений. В присутствии хронических заболеваний сердца эти дополнительные эффекты, опосредованные анемией, способствуют увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений [9].

Согласно европейским и американским рекомендациям по ведению пациентов со стабильной стенокардией, предполагается обязательное определение уровня гемоглобина у всех пациентов, анемия рассматривается как фактор, провоцирующий коронарную недостаточность [10, 11]. В последних рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ХСН американские и европейские эксперты отмечают, что анемия не только усиливает симптомы ХСН, ухудшает качество жизни пациентов, снижает толерантность к физической нагрузке, может являться причиной развития острой декомпенсации ХСН и увеличения частоты госпитализаций, но и является независимым негативным предиктором прогноза [12, 13]. Риск смерти при ХСН у больных с анемией в два раза выше, чем без нее, даже при учете дополнительных переменных (почечная дисфункция, тяжесть ХСН и др.) [14]. Негативное влияние на прогноз при ХСН может оказывать латентный дефицит железа [15], что делает целесообразным определение его маркеров у всех пациентов с ХСН [16].

В ретроспективном исследовании SOLVD показано, что снижение гематокрита на 1% увеличивает общую смертность больных ХСН на 2,7% [17]. Исследование OPTIME продемонстрировало увеличение риска смерти или повторной госпитализации на 12% при уровне гемоглобина менее 12 г/дл [18]. При этом более тяжелый функциональный класс сердечной недостаточности (ФК СН) по NYHA ассоциировался с более низким уровнем гемоглобина и высоким уровнем креатинина. Имеются данные о наиболее худшем прогнозе относительно сердечно-сосудистой смертности при ЖДА по сравнению другими видами анемии [19, 20].

При остром коронарном синдроме (ОКС) наличие анемии может в четыре раза повышать вероятность смерти пациентов и рассматриваться как независимый предиктор риска неблагоприятных клинических исходов [21, 22]. Даже синдром болей в груди у женщин при его сочетании с анемией оказывается более прогностически неблагоприятным (риск смерти увеличивается вдвое) [23].

N.C. Meneveau et al. [24], помимо признания анемии как независимого фактора риска смерти при ОКС, предлагают включить ее наравне с другими факторами в шкалу риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) для более точного прогноза.

Исследования, проведенные на популяционном уровне и у больных ИБС [25], подтверждают наличие U-образной зависимости между уровнем гемоглобина и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, т. е. высокий уровень гемоглобина (>13 г/дл) ассоциирован с плохим прогнозом, наряду с низким уровнем.

Наличие анемии перед проведением чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST достоверно увеличивает риск большого кровотечения как на протяжении 30 суток после инфаркта миокарда, так и в течение 1 года [26]. Анализ более чем 45 000 случаев чрескожного коронарного вмешательства при ОКС и стабильной ИБС показал, что анемия является независимым фактором риска госпитальной летальности у мужчин и серьезных сердечно-сосудистых осложнений и у мужчин, и у женщин [27]. Повышенный риск неблагоприятных исходов также отмечается у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина перед аортокоронарным шунтированием [28].

Предоперационная анемия определяет, наряду с высоким риском последующего переливания крови, и худшие результаты лечения, что делает актуальной задачи раннего выявления анемии и качественного, своевременного ее лечения.

Доказана роль анемии как независимого фактора риска неблагоприятного прогноза при фибрилляции предсердий у лиц пожилого и старческого возраста [29].

В популяционном исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрирован анализ влияния сочетания анемии и нарушения функции почек на ИБС, анемия встречается у лиц с незначительным и умеренным снижением функции почек намного чаще, чем предполагалось. А сочетание анемии и почечной дисфункции значительно повышает риск развития ИБС даже после учета таких известных факторов риска, как сахарный диабет, уровень липидов крови, артериальное давление и применение антигипертензивной терапии [30].

Пациенты, страдающие АГ с сопутствующей анемией, согласно литературным данным, имеют более высокие значения среднесуточного, ночного и недостаточное снижение ночного систолического артериального давления по сравнению с теми, у кого наблюдался нормальный уровень гемоглобина. У пациентов с анемией также прослеживается тенденция к увеличению среднесуточных значений диастолического артериального давления [31]. У пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка с сопутствующим снижением уровня гемоглобина наблюдается увеличение сердечно-сосудистой смертности и частоты развития острых нарушений мозгового кровообращения [32].

Также было обнаружено, что уровень гемоглобина сильно коррелирует с изменениями на электрокардиограмме [33]. Электрокардиографические реполяризации

онные изменения (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, удлинение интервала QT) часто встречаются у пациентов с анемией как в покое, так и при нагрузке.

Удлинение интервала QT является предиктором желудочковой аритмии и внезапной смерти. Гипоксия и нарушение доставки кислорода у пациентов с анемией может быть причиной нарушения реполяризации миокарда. Согласно проведенным исследованиям, анемия, макроцитоз и анизоцитоз коррелируют с удлинением интервала QT у пациентов с артериальной гипертензией и могут учитываться в оценке риска внезапной смерти [34].

Таким образом, анемия является независимым предиктором кардиоваскулярных заболеваний и связанных с ними неблагоприятных исходов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Анемия у лиц с ССЗ может иметь те же этиологические факторы, что и в целом в популяции. Дополнительную роль в развитии анемии при сердечно-сосудистой патологии могут играть характерные для нее более старший возраст пациентов, что само по себе связано с более низким значением гемоглобина, возрастающая частота хронической болезни почек, высокая распространенность сахарного диабета. В развитие анемии при патологии сердечно-сосудистой системы вносят вклад хронический воспалительный процесс (повышение синтеза провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6), ишемическая депрессия костно-мозгового кроветворения, снижение синтеза эндогенного эритропоэтина вследствие почечной дисфункции. При ХСН в формировании анемии может играть роль гемодилузии с задержкой натрия и воды и нарушение всасывания железа и витаминов в кишечнике. Дополнительным фактором для развития анемии может быть проводимая медикаментозная терапия, вызывающая кровопотери (при приеме антикоагулянтов), снижение продукции эритропоэтина и чувствительности к нему костного мозга (при использовании блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и т. д. [16].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически ЖДА выражается проявлением анемического и сидеропенического синдромов.

Неспецифический анемический синдром, обусловленный гемической гипоксией органов и тканей, характеризуется появлением немотивированной слабости, быстрой утомляемости, головокружений, синкопальных и предсинкопальных состояний, одышки и сердцебиений при небольшой физической нагрузке, повышенной раздражительности, плаксивости. При объективном исследовании у больных выявляются бледность кожных покровов и видимых слизистых, тенденция к снижению артериального давления, тахикардия, функциональный систолический шум над сердцем.

Сидеропенический синдром, обусловленный тканевым дефицитом железа, нередко выявляемый даже при

нормальном уровне гемоглобина, приводит к снижению активности многих ферментов, в состав которых входит железо (цитохромоксидазы, пероксидазы, сукцинат-дегидрогеназы и др.). Это приводит к весьма характерным симптомам – извращению вкуса (*pica chlorotica*) и обоняния. У лиц с дефицитом железа возникает желание употреблять в пищу мел, уголь, глину, песок, сырое тесто, фарш, крупу, лед, а также появляется пристрастие к неприятным запахам (бензин, ацетон, запах лаков, красок, гуталина и т. д.). Кроме того, у пациентов с дефицитом железа возникает выраженная мышечная слабость и утомляемость, атрофия мышц и снижение мышечной силы в связи с дефицитом миоглобина и ферментов тканевого дыхания. При объективном исследовании определяются сухость кожи, истончение, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, койлонихии, ангулярный стоматит, глоссит («лакированный» язык), а также атрофические изменения слизистой оболочки пищевода (сидеропеническая дисфагия), желудка и кишечника (атрофический гастрит, энтерит). Возможно повышение температуры тела до субфебрильных цифр («сидеропенический субфебрилитет») [35].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

По степени тяжести экспертами ВОЗ принята следующая классификация ЖДА [36]:

1. *Анемия легкой степени тяжести* – концентрация гемоглобина в крови от 120 до 90 г/л;
2. *Умеренно выраженная анемия* – концентрация гемоглобина в крови от 89 до 70 г/л;
3. *Тяжелая анемия* – концентрация гемоглобина в крови менее 69 г/л.

Наряду с определением концентрации железа в сыворотке, диагностическое значение имеет оценка ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и насыщения трансферрина железом. У больных ЖДА отмечаются повышение ОЖСС, значительное повышение латентной железосвязывающей способности (ЛЖСС) и уменьшение процента насыщения трансферрина. Поскольку запасы железа при развитии ЖДА истощены, отмечается снижение содержания в сыворотке ферритина. Снижение уровня ферритина в сыворотке является наиболее чувствительным и специфичным признаком дефицита железа [37].

Также различают три стадии дефицита железа: *предлатентный*, *латентный* и *манифестный* [38].

1. *Предлатентный дефицит железа в организме*. На этой стадии в организме происходит истощение депо. Лабораторным признаком истощения запасов железа в организме является снижение уровня ферритина в сыворотке крови. При этом уровень сывороточного железа сохраняется в пределах нормальных значений. Клинические признаки на этой стадии отсутствуют, диагноз может быть установлен лишь на основании определения уровня сывороточного ферритина.

2. *Латентный дефицит железа в организме*. Если не происходит адекватного восполнения дефицита железа

на первой стадии, наступает вторая стадия железодефицитного состояния – латентный дефицит железа. На этой стадии в результате нарушения поступления необходимого металла в ткани отмечается снижение активности тканевых ферментов (цитохромов, каталазы, сукцинатдегидрогеназы и др.), что проявляется развитием сидеропенического синдрома. На стадии латентного дефицита железа в организме более выражены изменения в лабораторных показателях. Отмечается истощение запасов железа в депо – снижение концентрации ферритина сыворотки, содержания железа в сыворотке и белках-переносчиках. Следует помнить, что делать выводы о содержании железа в организме лишь по уровню сывороточного железа нельзя по следующим причинам: во-первых, потому что уровень сывороточного железа подвержен значительным колебаниям в течение суток, зависит от пола, возраста и других факторов; во-вторых, гипохромные анемии могут иметь различную этиологию и патогенетические механизмы развития – определение только уровня сывороточного железа не позволяет получить о них полное представление. Так, если при анемии отмечается снижение уровня сывороточного железа вместе со снижением ферритина сыворотки, то это свидетельствует о ЖДА, и основной тактикой лечения является устранение причин потери железа и восполнение его дефицита. В случае сниженного уровня сывороточного железа и нормального уровня ферритина следует предполагать наличие железоперераспределительной анемии, при которой нарушается процесс высвобождения железа из депо, что приводит к развитию гипохромной анемии. Назначение препаратов железа при данной анемии не только нецелесообразно, но может причинить вред больному.

3. Манифестный дефицит железа, или ЖДА, возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза [38].

Постановка диагноза манифестного дефицита железа основывается на клинических и гематологических признаках, среди которых снижение гемоглобина считается ведущим.

Общесоматическая заболеваемость с временной потерей трудоспособности в днях и случаях на 100 работающих лиц с ЖДА в 1,5–2 раза выше, чем при отсутствии этой патологии. Поражение внутренних органов при длительно текущих ЖДА является системным. В его основе лежит нарушение внутриклеточного метаболизма, мембранопатия и синдром регенераторно-пластической клеточной недостаточности с развитием дистрофии, атрофии и склероза тканей. Все это позволяет выделить анемические висцеропатии при дефиците железа как особую форму поражения внутренних органов. У больных с ЖДА отмечаются различные расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны нервной системы – вегетососудистые, вестибулярные нарушения; со стороны пищеварительной системы – поверхностные и атрофические гастропатии и гепатопатии. Указанные нарушения диктуют необходимость раннего распознавания ЖДА и ее своевременного лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии ЖДА является устранение дефицита железа и восстановление его запасов в организме. Это возможно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДА и одновременном возмещении дефицита железа в организме [38].

Основные принципы лечения ЖДА:

1. Возмещение дефицита железа без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно.
2. Терапия ЖДА должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема.
3. Терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина.
4. Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться строго по жизненным показаниям.

Диета при железодефицитных состояниях

С точки зрения современных представлений о механизмах всасывания пищевого железа нельзя считать оправданным методом коррекции дефицита железа назначение диеты. Основное количество железа (~90%) всасывается в 12-перстной кишке, остальное – в верхнем отделе тощей кишки. При железодефицитных состояниях абсорбционная поверхность тонкого кишечника увеличивается [39].

Железо всасывается в двух формах:

- железо в гемовой форме (10%), источниками которого являются гемоглобин и миоглобин в составе продуктов животного происхождения, таких как мясо, рыба, птица, печень и кровь;
- железо в негемовой форме (90%), которое содержится в продуктах растительного происхождения, таких как овощи, фрукты, злаки, а также молоко.

Большая часть поступающего с пищей железа представлена негемовой его формой. Биодоступность железа из злаковых, бобовых, клубневых, овощей и фруктов значительно ниже, чем из гемовых соединений, и во многом зависит от факторов, ингибирующих либо потенцирующих кишечную ферроабсорбцию [40].

Необходимо отметить также, что употребление продуктов из мяса, печени, рыбы способствует увеличению всасывания железа из овощей и фруктов. Однако в целом полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь «покрыть» физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит [41].

Выбор медикаментозной терапии

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важна не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений, приверженность к проводимой терапии.

В настоящее время все препараты железа разделяют на две группы:

- ионные железосодержащие препараты (солевые соединения железа);

■ неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (табл.).

● **Таблица.** Основные группы современных железосодержащих препаратов

● **Table.** The main groups of modern iron-containing drugs

Препараты двухвалентного железа (пероральные лекарственные формы)	Препараты трехвалентного железа
Сульфат железа (II) • Актиферрин • Гемофер пролонгатум • Тардиферон	Железо (III) – гидроксид полимальтозный комплекс • Мальтофер • Мальтофер Фол • Феррум Лек (пероральные лекарственные формы) • Ферлатум
Хлорид железа (II) • Гемофер	Железо (III) – гидроксид полиизо-мальтозный комплекс • Феррум Лек (раствор для внутримышечного введения)
Глюконат железа (II) • Тотема	Железо (III) – гидроксид сахарозный комплекс (сахарат железа (III)) • Венофер (раствор для внутривенного введения)

В исследовании Н.С. Белоусовой и соавт. [42] на примере перорального сульфата железа было показано, что после лечения сидеропенического синдрома у пациентов ИБС улучшались показатели клинической симптоматики коронарной недостаточности: длительность приступов стенокардии (мин), частота эпизодов стенокардии (за 1 сут. у одного пациента), тест 6-минутной ходьбы (м). Применение препаратов железа на фоне базисной терапии ИБС при железодефиците влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) в среднем на 9,4% ($p = 0,001$) по всем группам и повышению фракции выброса на 10% ($p = 0,0001$). При изучении параметров диастолической функции ЛЖ установлено, что статистически значимо повышалось отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего наполнения (Е/А) у пациентов всех групп (у 1-й группы со стенокардией в сочетании с ЖДА легкой степени, 2-й – с ПИКС в сочетании с ЖДА легкой степени; 3-й – со стенокардией и латентной формой ЖДА). Позитивные гемодинамические эффекты, отмеченные при применении ферротерапии, сопровождались улучшением клинического состояния больных, снижением ФК СН и повышением толерантности к физической нагрузке.

В большинстве случаев для коррекции дефицита железа при отсутствии специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь. Показания для внутривенного введения препаратов железа у больных ЖДА определяются конкретной клинической ситуацией, в частности, основными являются состояние кишечного всасывания и переносимость пероральных препаратов железа.

При переводе на парентеральный прием обязательным является контроль уровня сывороточного железа. Без этого показателя вводить внутривенно препараты железа противопоказано (кроме массивной кровопотери). При переводе с перорального на парентеральный прием пероральное железо должно быть отменено за 2–3 дня.

Другой взгляд относительно пути введения препаратов железа при ХСН представлен D.S. Silverberg et al. [43]. При сравнении применения пероральных и внутривенных форм препарата железа оказалось, что при отдельном применении, а также в сочетании с эритропоэтином пероральных форм у больных с ХСН не удается достичь того положительного эффекта, получаемого при внутривенном введении, вероятно, за счет блокирования всасывания железа гепсидином. Данное заключение стало возможно после ряда исследований в этой области по аналогии с лечением у больных с почечной патологией – внутривенного введения препаратов железа вне зависимости от наличия анемии без эритропоэтина [44]. Также и в других исследованиях [45, 46] показано достоверное увеличение уровня гемоглобина, фракции выброса левого желудочка, функционального класса ХСН, качества жизни, функции почек, снижение натрийуретических пептидов, С-реактивного белка, а также уменьшение частоты госпитализаций.

В результате исследования CONFIRM-HF было выявлено, что лечение стабильных симптоматических пациентов с ХСН и дефицитом железа внутривенным препаратом карбоксимальтозой железа приводит к устойчивому улучшению их функционального состояния согласно тесту 6-минутной ходьбы, улучшению качества жизни, значительному уменьшению риска госпитализаций вследствие прогрессирования сердечной недостаточности [47].

Эритропоэтины

Применение рекомбинантного эритропоэтина и его в 3 раза более длительно действующего деривата darbepoietina в кардиологии наиболее всего изучено у пациентов с ХСН. В нескольких небольших исследованиях применения эритропоэтина в качестве монотерапии или в сочетании с парентеральными препаратами железа было показано снижение смертности и частоты госпитализаций. Наряду с этим, показан положительный эффект от данной терапии на различные клинические и функциональные показатели: систолическую и диастолическую функцию правого и левого желудочка, дилатацию камер сердца, гипертрофию левого желудочка, ФК СН, переносимость физических нагрузок, потребление кислорода, калорийность потребляемой пищи, качество жизни, активность эндотелиальных прогениторных клеток [20, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия коррелирует с ухудшением прогнозов у пациентов с кардиоваскулярной патологией и является актуальной терапевтической проблемой современной медицины.

Кардиологические пациенты нуждаются в своевременной диагностике и лечении анемического синдрома, с учетом того, что до 95% больных не получают полноценной терапии.

При этом синдроме требуется адекватная коррекция выявленных отклонений в конкретной клинической ситуации и с помощью железосодержащих препаратов.

Остается открытым вопрос индивидуальной терапии анемии при длительно протекающей сердечно-сосудистой патологии. Накопленная доказательная база у данных больных по лечению анемии препаратами внутривенного железа и/или эритропоэтинами не позволяет

однозначно определить целесообразность и безопасность данного применения.

До получения результатов крупных исследований лучшим подходом остается считать применение пероральных препаратов железа у пациентов с легкой и умеренной ЖДА, а у больных с тяжелой анемией возможна комбинация внутривенного железа и препаратов эритропоэтина, что позволит уменьшить дозы и снизить частоту побочных эффектов.



Поступила / Received: 14.05.2020.

Поступила после рецензирования / Revised: 01.06.2020

Принята в печать / Accepted: 05.09.2020

Список литературы

1. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т., Дзахова С.Д., Хавинсон В.Х. Полиморбидность в гериатрии. *Практическая онкология*. 2015;16(3):83–90. Режим доступа: <https://practical-oncology.ru/journal/polimorbidnost-v-geriatrii>.
2. Аксаментов Г.Б. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара. *Здравоохранение*. 2002;(2):51–54. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=72516>.
3. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):675–679. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00358-9.
4. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum*. 2007;9(12):29–34. Режим доступа: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x2691x3>.
5. Бугрова И.А., Федотов Э.А., Майскова Е.А., Шварц Ю.Г. Особенности показателей красной крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;13(2):89–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25281304>.
6. Круглов Д.С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017;(4):26–41. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1008>.
7. von Drygalski A., Adamson J.W. Ironing out fatigue. *Blood*. 2011;118(12):3191–3192. doi: 10.1182/blood-2011-07-366120.
8. Сидорук С.П., Петрова Е.Б., Митковская Н.П. Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2017;1(1):38–45. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/17470/04.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
9. Metivier F., Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B., London G.M. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(S3):14–18. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027970.
10. Cattadori G., Agostoni P., Corrà U., Sinagra G., Veglia F., Salvioni E. et al. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med*. 2017;37:56–63. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.011.
11. Fihn S.D., Cardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44–e164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
12. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
13. Dorr M., Empen K., Wallaschofski H., Haring R., Volzke H., Felix S.B., Baumeister S.E. Serum hemoglobin is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *European Heart Journal*. 2013;34(1):1565. doi: 10.1093/eurheartj/ehs308.P1565.
14. Jankowska E.A., Rozentritt P., Witkowska A., Nowak J., Felixmann O., Ponikowska B. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1872–1880. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
15. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(45):4–20. doi: 10.18087/cardio.2638.
16. Темникова Е.С. Сердечно-сосудистые заболевания и анемия. *Лечащий врач*. 2014;(6):68–81. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/06/15435992>.
17. Al-Ahmad A., Rand W.M., Manjunath G., Konstam M.A., Salem D.N., Levey A.S., Sarnak M.J. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):955–962. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01470-x.
18. Felker G.M., Shaw L.K., Stough W.G., O'Connor C.M. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J*. 2006;151(2):457–462. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.056.
19. Varma A., Appleton D.L., Nusca A., Lipinski M.J., Goudreau E., Cowley M.J. et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting. *Minerva Cardioangiol*. 2010;58(1):1–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145590>.
20. Копылов Ф.Ю., Шекочихин Д.Ю. Анемия в кардиологической практике. *Трудный пациент*. 2011;(4):16–22. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6645>.
21. Hasin T., Sorkin A., Markiewicz W., Hammerman H., Aronson D. Prevalence and Prognostic Significance of Transient, Persistent, and New-Onset Anemia After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):486–491. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.066.
22. Arant C.B., Wessel T.R., Olson M.B., Merz C.N.B., Sopko G., Rogers W.J. et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute women's ischemia syndrome evaluation study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2009–2014. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.038.
23. Muñoz M., Ariza D., Gómez-Ramírez S., Hernández P., García-Erce J.A., Leal-Noval S.R. Preoperative Anemia in Elective Cardiac Surgery: Prevalence, Risk Factors, and Influence on Postoperative Outcome. *Transfusion Alter Transfusion Med*. 2010;11(2):47–56. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/730882>.
24. Meneveau N., Schiele F., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R. et al. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;103(4):442–447. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.023.
25. Reinecke H., Trey T., Wellmann J., Heidrich J., Fobker M., Wichter T. et al. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2142–2150. doi: 10.1016/j.ehj.2003.09.008.
26. Tsujita K., Nikolsky E., Lansky A.J., Dangas G., Fahy M., Brodie B.R. et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1385–1394. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.001.
27. McKechnie R.S., Smith D., Montoye C., Kline-Rogers E., O'Donnell M.J., DeFranco A.C. et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110(3):271–277. doi: 10.1161/01.CIR.0000134964.01697.C7.
28. Kulier A., Levin J., Moser R., Rumpold-Seitlinger G., Tudor I.C., Snyder-Ramos S.A. et al. Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116(5):471–479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501.
29. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;7(147):7–86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
30. Astor B.C., Coresh J., Heiss G., Pettitt D., Sarnak M.J. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2006;151(2):492–500. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.055.
31. Marketou M., Patrianakos A., Parthenakis F., Zacharis E., Arfanakis D., Kochiadakis G. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. *Int J Cardiol*. 2010;142(1):95–96. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.096.

32. Smebye M.L., Iversen E.K., Høieggen A., Flaa A., Os I., Kjeldsen S.E. Effect of hemoglobin levels on cardiovascular outcomes in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy (from the LIFE Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(5):855–859. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.109.
33. Shashikala G.V., Shashikala P.K., Herur A., Chinagudi S., Patil S.S., Ankad R.B., Badami S.V. Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(4). doi: 10.7860/JCDR/2014/8966.4202.
34. Mozos I., Serban C., Mihaescu R. Anemia and the QT interval in hypertensive patients. *Int J Coiabor Res Int Med Public Health.* 2012;4(12):2084–2091. Available at: <https://internalmedicine.imedpub.com/anemia-and-the-qt-interval-in-hypertensive-patients.php?aid=6424>.
35. Дворецкий Л.И. Железодифицитная анемия в практике терапевта. *Русский медицинский журнал.* 2009;(23):1517–1521. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Ghelezodeficitnaya_anemiya_v_praktike_terapevta.
36. Wagstrom E., Akesson A., Van Rooijen M., Larson B., Bremme K. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(8):957–962. doi: 10.1080/00016340701446157.
37. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):177–184. doi: 10.1177/1756283X11398736.
38. Бунова С.С. Железодифицитные состояния в практике врача-терапевта. *Фарматека.* 2017;(18):57–62. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35555>.
39. Гороховская Г.Н., Юн В.Л. Железодифицитные состояния в практике терапевта. Особенности дефицита железа и профилактики железодифицитных анемий. *Медицинский совет.* 2014;(2):85–92. doi: 10.21518/2079-701X-2014-2-85-92.
40. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Коррекция дефицита железа у детей. *Лечащий врач.* 2008;(7):34–38. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/07/5537138/>
41. Струтынский А.В. Диагностика и лечение железодифицитных анемий. *РМЖ.* 2014;(11):839. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/diagnostika/Diagnostika_i_lechenie_ghelezodeficitnyh_anemiy.
42. Белоусова Н.С., Фролова Л.В., Черногорюк Г.З., Тюкалова Л.И. Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодифицитом легкой степени у мужчин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(4):457–462. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-4-457-462.
43. Silverberg D.S., Laina A., Schwartz D., Wexler D. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8(1):14–21. doi: 10.1007/s11897-010-0034-4.
44. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S., O'Leary J., Pollock N., Kaprielian R., Chapman C.M. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1225–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.015.
45. Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S., Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *J Nephrol.* 2008;21:236–242. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18446719/>.
46. Tobli J.E., Lombrana A., Duarte P., Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(14):1657–1665. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.
47. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V. et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657–668. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
48. Chong Z.Z., Kang J.-Q., Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation.* 2002;106(23):2973–2979. doi: 10.1161/01.CIR.0000039103.58920.1F.

References

1. Arev A.L., Ovsyannikova N.A., Arega G.T., Dzakhova S.D., Khavinson V.Kh. Polymorbidity in geriatrics. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2015;16(3):83–90. (In Russ.) Available at: <https://practical-oncology.ru/journal/polimorbidnost-v-geriatrii>.
2. Aksamentov G.B. Clinical and functional characteristics of patients in a geriatric hospital. *Zdravookhranenie = Public Health Service.* 2002;(2):51–54. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=72516>.
3. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(7):675–679. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00358-9.
4. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Drozdov V.N., Efremov L.I. Polypragmasy: the geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum.* 2007;9(12):29–34. (In Russ.) Available at: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x2691x3>.
5. Bugrova I.A., Fedotov E.A., Mayskova E.A., Shvarts Yu.G. Features of red blood parameters in patients with ischemic heart disease and atrial fibrillation. *Serdtshe: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev = Heart: A Journal for Practicing Physicians.* 2014;13(2):89–93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25281304>.
6. Kruglov D.S. The medicines employed for prevention and cure iron deficiency status. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki = Scientific Review. Medical Sciences.* 2017;(4):26–41. (In Russ.) Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1008>.
7. von Drygalski A., Adamson J.W. Ironing out fatigue. *Blood.* 2011;118(12):3191–3192. doi: 10.1182/blood-2011-07-366120.
8. Sidaruk S.P., Petrova E.B., Mitkovskaya N.P. Anemia in cardiovascular diseases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski = Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2017;1(1):38–45. (In Russ.) Available at: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/17470/04.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
9. Metivier F., Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B., London G.M. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(53):14–18. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027970.
10. Cattadori G., Agostoni P., Corrà U., Sinagra G., Veglia F., Salvioni E. et al. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med.* 2017;37:56–63. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.011.
11. Fihn S.D., Cardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):e44–e164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
12. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240–e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
13. Dorr M., Empen K., Wallaschofski H., Haring R., Volzke H., Felix S.B., Baumeister S.E. Serum hemoglobin is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *European Heart Journal.* 2013;34(1):1565. doi: 10.1093/eurheartj/ehs308.P1565.
14. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872–1880. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
15. Vatutin N.T., Taradin G., Kanisheva I.V., Venzheva V.V. Anaemia and Iron Deficiency in Chronic Heart Failure Patients. *Kardiologiya = Cardiology.* 2019;59(4):4–20. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2638.
16. Temnikova E.S. Cardio-vascular diseases and anemia. *Lechashchiy vrach.* 2014;(6):68–81. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/06/15435992>.
17. Al-Ahmad A., Rand W.M., Manjunath G., Konstam M.A., Salem D.N., Levey A.S., Sarnak M.J. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):955–962. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01470-X.
18. Felker G.M., Shaw L.K., Stough W.G., O'Connor C.M. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J.* 2006;151(2):457–462. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.056.
19. Varma A., Appleton D.L., Nusca A., Lipinski M.J., Goudreau E., Cowley M.J. et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting. *Minerva Cardioangiol.* 2010;58(1):1–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145590>.
20. Kopylov F.Yu., Shchekochikhin D.Yu. Anemias in cardiology practice. *Trudnyy patsient = Difficult Patient.* 2011;(4):16–22. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/6645>.
21. Hasin T., Sorkin A., Markiewicz W., Hammerman H., Aronson D. Prevalence and Prognostic Significance of Transient, Persistent, and New-Onset Anemia After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):486–491. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.066.
22. Arant C.B., Wessel T.R., Olson M.B., Merz C.N.B., Sopko G., Rogers W.J. et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute women's ischemia syndrome evaluation study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2009–2014. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.038.
23. Muñoz M., Ariza D., Gómez-Ramírez S., Hernández P., García-Erce J.A., Leal-Naval S.R. Preoperative Anemia in Elective Cardiac Surgery: Prevalence, Risk Factors, and Influence on Postoperative Outcome. *Transfusion Alter Transfusion Med.* 2010;11(2):47–56. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/730882>.
24. Meneveau N., Schiele F., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R. et al. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute

- Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2009;103(4):442–447. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.023.
25. Reinecke H., Trey T., Wellmann J., Heidrich J., Fobker M., Wichter T. et al. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2003;24(23):2142–2150. doi: 10.1016/j.ehj.2003.09.008.
 26. Tsujita K., Nikolsky E., Lansky A.J., Dangas G., Fahy M., Brodie B.R. et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2010;105(10):1385–1394. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.001.
 27. McKechnie R.S., Smith D., Montoye C., Kline-Rogers E., O'Donnell M.J., DeFranco A.C. et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2004;110(3):271–277. doi: 10.1161/01.CIR.0000134964.01697.C7.
 28. Kulier A., Levin J., Moser R., Rumpold-Seitlinger G., Tudor I.C., Snyder-Ramos S.A. et al. Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116(5):471–479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501.
 29. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2017;7(7):7–86. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
 30. Astor B.C., Coresh J., Heiss G., Pettitt D., Sarnak M.J. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2006;151(2):492–500. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.055.
 31. Marketou M., Patrianakos A., Parthenakis F., Zacharis E., Arfanakis D., Kochiadakis G. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):95–96. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.096.
 32. Smebye M.L., Iversen E.K., Høieggren A., Flaa A., Os I., Kjeldsen S.E. Effect of hemoglobin levels on cardiovascular outcomes in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy (from the LIFE Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(5):855–859. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.109.
 33. Shashikala G.V., Shashikala P.K., Herur A., Chinagudi S., Patil S.S., Ankad R.B., Badami S.V. Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(4). doi: 10.7860/JCDR/2014/8966.4202.
 34. Mozos I., Serban C., Mihaescu R. Anemia and the QT interval in hypertensive patients. *Int J Coiabor Res Int Med Public Health.* 2012;4(12):2084–2091. Available at: <https://internalmedicine.imedpub.com/anemia-and-the-qt-interval-in-hypertensive-patients.php?aid=6424>.
 35. Dvoretzkiy L.I. Iron deficiency anemia in the GP practice. *RMZH = RMJ.* 2009;(23):1517–1521. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Ghelezodeficitnaya_anemiya_v_praktike_terapevta.
 36. Wagstrom E., Akesson A., Van Rooijen M., Larson B., Bremme K. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(8):957–962. doi: 10.1080/00016340701446157.
 37. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):177–184. doi: 10.1177/1756283X11398736.
 38. Bunova S.S. Iron-deficiency states in practice of therapist. *Farmateka.* 2017;(18):57–62. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35555>.
 39. Gorokhovskaya G.N., Yun V.L. Iron deficiency in therapeutic practice. The specifics of iron deficiency and iron deficiency anemia prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(2):85–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-2-85-92.
 40. Zakharova I.N., Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Malova N.E. Management of iron deficiency in children. *Lechashchiy vrach.* 2008;(7):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/07/5537138>.
 41. Strutynskiy A.V. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemias. *RMZH = RMJ.* 2014;(11):839. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/diagnostika/Diagnostika_i_lechenie_ghelezodeficitnyh_anemiy.
 42. Belousova N.S., Frolova L.V., Chernogoryuk G.E., Tyukalova L.I. Effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease associated with mild iron deficiency in men. 2011;7(4):457–462. (In Russ.) *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(4):457–462. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-4-457-462.
 43. Silverberg D.S., Laina A., Schwartz D., Wexler D. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8(1):14–21. doi: 10.1007/s11897-010-0034-4.
 44. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S., O'Leary J., Pollock N., Kaprielian R., Chapman C.M. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1225–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.015.
 45. Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S., Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *J Nephrol.* 2008;21:236–242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18446719/>.
 46. Tobli J.E., Lombrana A., Duarte P., Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(14):1657–1665. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.
 47. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V. et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657–668. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
 48. Chong Z.Z., Kang J.-Q., Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation.* 2002;106(23):2973–2979. doi: 10.1161/01.CIR.0000039103.58920.1F.

Информация об авторах:

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

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

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

Петина Мария Михайловна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением, Клинико-диагностический центр «МЕДСИ»; 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а; e-mail: petina.mari@inbox.ru

Information about the authors:

Galina N. Gorohovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No.1, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: gorohovskaya@list.ru

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

Viktoriya L. Yun, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: yun.v.l@inbox.ru

Mariya M. Petina, Cand. of Sci. (Med.), Head of Therapeutics Department, MEDSI Clinical Diagnostic Center; 3a, Gruzinskiy Lane, Moscow, 123056, Russia; e-mail: petina.mari@inbox.ru

Симбиоз кардиологии и эндокринологии

А.Ф. Вербовой✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Н.И. Вербовая, e-mail: diabet@samtel.ru

Ю.А. Долгих, ORCID: 0000-0001-6678-6411, e-mail: yulyadoll@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

В медицинской практике часто встречаются пациенты, имеющие сразу несколько заболеваний, как связанных патогенетически между собой, так и несвязанных. В статье рассматриваются эндокринные заболевания, при которых имеются проявления со стороны сердечно-сосудистой системы – нарушения углеводного обмена, патология щитовидной железы, надпочечников и акромегалия. Эти заболевания снижают качество жизни пациентов и увеличивают риски кардиоваскулярных осложнений. Также в статье обсуждаются особенности сердечно-сосудистых проявлений при этих заболеваниях и показания для дифференциальной диагностики. Существенно повышает сердечно-сосудистые риски сахарный диабет 2-го типа, который приводит к более быстрому прогрессированию атеросклероза. Причем сосудистые нарушения выявляются уже на стадии преддиабета. Поэтому необходимо как можно раньше выявлять нарушения углеводного обмена и начинать соответствующую терапию. При назначении сахароснижающей терапии следует отдавать предпочтение препаратам, имеющим низкий риск гипогликемий (метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа). Нарушения функции щитовидной железы – тиреотоксикоз и гипотиреоз – также оказывают неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Гипотиреоз часто имеет стертую клиническую картину и проявления со стороны различных органов, в связи с чем поздно диагностируется. Поэтому следует проводить активную диагностику этого состояния у лиц с сочетанием самых различных заболеваний, особенно в пожилом возрасте. Патология надпочечников (феохромомцитома, гиперальдостеронизм и гиперкортицизм) проявляется повышением артериального давления. Проводить дифференциальную диагностику стоит в случае тяжелого течения артериальной гипертензии или резистентности антигипертензивной терапии. При акромегалии поражения сердечно-сосудистой системы встречаются достаточно часто и являются основной причиной смертности этих больных. Поэтому раннее выявление этой патологии особенно важно. Таким образом, такие пациенты должны наблюдаться совместно кардиологом и эндокринологом, а своевременная диагностика и лечение эндокринной патологии поможет снизить у них сердечно-сосудистые риски.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, преддиабет, сахарный диабет 2-го типа, заболевания щитовидной железы, заболевания надпочечников, акромегалия

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Симбиоз кардиологии и эндокринологии. *Медицинский совет*. 2020;(14):80–89. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-80-89.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Symbiosis of cardiology and endocrinology

Andrey F. Verbovoy✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Nelli I. Verbovaya, e-mail: diabet@samtel.ru

Yulia A. Dolgikh, ORCID: 0000-0001-6678-6411, e-mail: yulyadoll@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

In medical practice, there are often patients who have several diseases at once, both pathogenetically related to each other and not related. The article discusses endocrine diseases in which there are manifestations from the cardiovascular system – disorders of carbohydrate metabolism, pathology of the thyroid gland, adrenal glands and acromegaly. These diseases reduce the quality of life of patients and increase the risks of cardiovascular complications. The article also discusses the features of cardiovascular manifestations in these diseases and indications for differential diagnosis. Type 2 diabetes mellitus significantly increases the cardiovascular risks, which leads to a more rapid progression of atherosclerosis. Moreover, vascular disorders are detected already at the stage of prediabetes. Therefore, it is necessary to identify disorders of carbohydrate metabolism as early as possible and initiate appropriate therapy. When prescribing antihyperglycemic therapy, preference should be given to drugs with a low risk of hypoglycemia (metformin, glucagon-like peptide-1 agonists, type 2 sodium glucose co-transporter inhibitors). Thyroid dysfunctions – thyrotoxicosis and hypothyroidism – also have an adverse effect on the cardiovascular system. Hypothyroidism often has a blurred clinical picture and manifestations from various organs, and therefore it is diagnosed late. Therefore, an active diagnosis of this condition should be carried out in persons with a combination of a wide variety of diseases, especially in old age. Adrenal pathology (pheochromocytoma, hyperaldosteronism and hypercorticism) is manifested by an increase in blood pressure. Differential diagnosis is worthwhile in case of severe arterial hypertension or resistance to antihypertensive therapy. In acromegaly, lesions of the cardiovascular system are quite common and are the main cause of death in these patients. Therefore, early detection of this pathology is especially important. Thus, such patients should be monitored jointly by a cardiologist and an endocrinologist, and timely diagnosis and treatment of endocrine pathology will help reduce their cardiovascular risks.

Keywords: cardiovascular diseases, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, thyroid diseases, adrenal diseases, acromegaly

For citation: Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A. Symbiosis of cardiology and endocrinology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):80–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-80-89.

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

ВВЕДЕНИЕ

Достаточно часто при лечении пациента мы встречаемся не с одним заболеванием, а с несколькими одновременно. Наличие нескольких заболеваний определяется понятием коморбидности. Выделяют транссиндромальную коморбидность, когда заболевания связаны патогенетически, и транснозологическую, когда болезни имеют различные механизмы развития [1]. Это приводит к увеличению смертности. Показано, что при сочетании двух и более патологий у одного пациента трехлетняя смертность достигает 82% [2].

Количество заболеваний у одного человека увеличивается с возрастом, поэтому данная проблема особенно актуальна для пожилых пациентов. Более половины лиц старшего возраста имеют три и более хронических заболевания.

Первое место по распространенности занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. И хотя в последнее время отмечается положительная динамика в поведении населения в отношении здоровых привычек и снижении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тем не менее доля пациентов, которые используют ресурсы здравоохранения в профилактических целях, остается достаточно низкой – всего лишь около 10% [3], распространенность ССЗ тоже остается на высоком уровне. ССЗ являются лидером среди причин смертности. Поэтому их ранняя диагностика является одной из важных задач современной медицины. Кардиоваскулярные проявления часто встречаются при ряде других заболеваний, в т. ч. и эндокринных. Более того, сердечно-сосудистые нарушения могут быть одним из первых симптомов заболеваний эндокринных органов. При этом врачи-эндокринологи принимают активное участие в выявлении таких нарушений, их диагностике и лечении. Своевременная диагностика и лечение таких состояний помогут снизить риск развития тяжелых кардиоваскулярных осложнений. В связи с этим вопросы коморбидности в эндокринологии являются актуальными и врачи других специальностей (кардиологи, терапевты, врачи общей практики) должны уметь проводить дифференциальную диагностику и вовремя выявлять эндокринные причины симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы.

К эндокринным заболеваниям, имеющим кардиоваскулярные проявления, относятся ожирение, нарушения углеводного обмена, заболевания щитовидной железы, надпочечников, акромегалия.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Одним из распространенных заболеваний, которое сочетается с кардиоваскулярной патологией, является ожирение. По данным Фремингемского исследования, ожирение уже само по себе является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Особенно неблагоприятным вариантом является висцеральный (абдоминальный) тип отложения жировой ткани.

Такое ожирение является основным компонентом метаболического синдрома.

Метаболический синдром – это симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, а также артериальной гипертензией. Для постановки диагноза «Метаболический синдром» необходим один основной критерий, т. е. висцеральное ожирение (окружность талии у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см), и два дополнительных [6]:

- уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение антигипертензивными препаратами,
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л),
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л,
- нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак).

Связующим звеном всех указанных проявлений является инсулинорезистентность, которая посредством ряда механизмов повышает тонус сосудов, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствует развитию дислипидемии. Все это приводит к формированию артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

Кроме того, инсулинорезистентность является основной патогенеза преддиабета и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Общеизвестно, что СД2 является мощным фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы. Однако не только сам диабет приводит к нежелательным кардиоваскулярным осложнениям, но и преддиабет оказывает неблагоприятное воздействие.

Преддиабет – это раннее нарушение углеводного обмена, которое является предшественником СД2. При этом состоянии показатели гликемии уже превышают норму, однако еще не достигают диабетического уровня. К преддиабету относятся нарушенная гликемия натощак (НГТ) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). По данным национального эпидемиологического исследования NATION, распространенность преддиабета в России составляет 19,3% [7].

Уже при наличии НТГ или НГТ формируется инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. У лиц с инсулинорезистентностью развитие сердечно-сосудистой патологии связано с повреждением эндотелия и сосудистым воспалением [8]. Продemonстрировано, что преддиабет характеризуется более тяжелым течением атеросклероза в коронарных сосудах [9].

Поэтому компенсация углеводного обмена должна начинаться уже при преддиабете. Так как большинство пациентов имеют избыточную массу тела или ожирение, то основой терапии таких пациентов должно быть снижение массы тела. Врачи, к которым обращается пациент, должны активно ориентировать пациентов на лечение ожирения. Для этого рекомендуется в первую очередь изменение образа жизни – рациональное питание и адекватная физическая активность. При недостаточной эффективности этих мер необходима медикаментозная терапия.

Назначение метформина оправданно уже при преддиабете. Его использование у данной категории пациентов позволяет отдалить сроки манифестации СД2, что было показано в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) [10].

Лираглутид относится к агонистам глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и может использоваться у пациентов с ожирением для снижения массы тела, а также улучшать углеводный обмен. Его эффективность была подтверждена в крупном исследовании «SCALE, ожирение и преддиабет». В результате применения лираглутида снижение массы тела на 5% и более было достигнуто у 63,2% пациентов по сравнению с 27,1% пациентов в группе плацебо, а снижение массы тела на 10% и более – у 33,1% пациентов. Кроме того, данный препарат снижал частоту преддиабета: до начала терапии преддиабет был диагностирован у 61,2% пациентов, через 56 нед. применения лираглутида частота преддиабета составила 30,8%, что значительно ниже, чем в группе плацебо (67,3%) [11]. При исследовании влияния лираглутида на частоту возникновения СД2 было показано, что манифестация диабета в группе лираглутида была в 2,7 раза позже, чем в группе плацебо, что соответствует снижению риска развития заболевания на 80% [12].

При дальнейшем прогрессировании нарушений углеводного обмена формируется СД2. Эта патология является самой распространенной среди всех эндокринных заболеваний, причем число больных СД2 неуклонно увеличивается. Так, с 2000 г. число пациентов с СД2 в Российской Федерации увеличилось в 2,2 раза. В 2019 г. численность больных составила более 4 млн человек. В основном это пациенты старше 65 лет, т. е. манифестирует СД2 обычно после 40 лет [13].

Сахарный диабет 2-го типа является независимым предиктором, повышающим уровень коморбидности как у мужчин, так и у женщин [14]. Данное заболевание приводит к повышению риска развития атеросклероза и, как следствие, сердечно-сосудистых осложнений: ИБС, АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основными факторами прогрессирования атеросклероза при СД2 являются:

- метаболические: гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия,
- оксидативный стресс и гликозилирование белков,
- эндотелиальная дисфункция и воспаление,
- тромботические факторы: повышение фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена 1, активация тромбоцитов.

Атеросклеротический процесс при СД2 развивается в среднем на 10–15 лет раньше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, и протекает более агрессивно. Предвестником атеросклероза является повышенная жесткость артерий, для оценки которой используется сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Показано, что у 14,5% пациентов с любыми нарушениями углеводного обмена (как преддиабетом, так и СД2) этот показатель является патологическим [15].

Гипергликемия и неадекватный контроль углеводного обмена являются важными аспектами прогрессирования

атеросклероза. Так, недостаточная компенсация пациента связана с увеличением толщины комплекса интимы-медиа (КИМ), которая является одним из показателей выраженности атеросклеротического процесса у пациентов с СД2, причем даже у молодых. Повышение уровня HbA1c на 1% было ассоциировано с 30%-ным увеличением толщины КИМ [16].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) как самое частое проявление атеросклероза встречается у пациентов с СД2 в 2–4 раза чаще, чем среди людей того же возраста без диабета. Начало заболевания приходится на более молодой возраст, чем в общей популяции. Именно это заболевание является одной из наиболее частых причин смерти пациентов с диабетом – 68,3% случаев [17]. Наличие СД2 отягощает течение ИБС: у пациентов с ИБС в сочетании с СД2 наблюдается более тяжелое поражение артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей [18].

Одним из факторов риска развития ИБС у больных СД2 является гипергликемия. Показано, что повышение уровня гликированного гемоглобина всего лишь на 1% приводит к повышению сердечно-сосудистых заболеваний на 18%.

Особенностью ИБС при диабете является также поздняя диагностика из-за бессимптомного течения и высокая частота острого коронарного синдрома. Сахарный диабет является независимым предиктором инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Смертность от ИМ среди больных с диабетом в 1,5–2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, как в острой стадии ИМ, так и в отдаленном периоде. Поэтому важна своевременная диагностика и лечение ИБС у лиц с нарушениями углеводного обмена.

Артериальная гипертензия является частым спутником СД2. Сочетание этих патологий встречается в 50–80% случаев. Гипергликемия оказывает негативное влияние на течение АГ. По данным Л.А. Рутякиной и соавт., опубликованным в 2014 г., у женщин с СД2 в постменопаузе уровни систолического и диастолического АД коррелируют с уровнем гликированного гемоглобина [19].

Особенностью течения АГ при диабете является отсутствие физиологического снижения артериального давления (АД) в ночное время [17]. Этот феномен ассоциируется с более частым поражением органов-мишеней, в частности сердца и почек. Кроме того, у ряда пациентов возможна склонность к ортостатической гипотонии. Это осложняет подбор антигипертензивной терапии и контроль уровня артериального давления. Также у больных диабетом чаще регистрируется неадекватный прирост артериального давления во время физической нагрузки [20].

Таким образом, сахарный диабет является мощным фактором кардиоваскулярных заболеваний. Своевременная диагностика и лечение нарушений углеводного обмена замедлят развитие атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Поэтому скрининг лиц с преддиабетом и СД2 в группах риска (пациенты с ожирением, метаболическим синдромом, отягощенной наследственностью и т. д.) позволит снизить смертность от ССЗ.

Такие пациенты должны наблюдаться совместно эндокринологом и кардиологом для лечения как эндокринной, так и сердечно-сосудистой патологии. Эндокринологи могут оказывать влияние на кардиальную патологию и снижать сердечно-сосудистые риски путем компенсации углеводного обмена, ориентируясь на целевые значения гликированного гемоглобина. Уменьшая гипергликемию, можно снижать риск заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, например, снижение гликированного гемоглобина уменьшает риск инфаркта миокарда на 14% [21]. Показано, что сосудистые осложнения формируются и выявляются уже на стадии преддиабета [22]. Поэтому начинать сахароснижающую терапию нужно как можно раньше. Метформин, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) относятся к препаратам первого ряда для лечения лиц с нарушениями углеводного обмена. Общей особенностью этих лекарственных средств является низкий риск гипогликемий, являющихся основной причиной острых сердечно-сосудистых событий у больных СД2. В ряде исследований продемонстрировано, что частота тяжелых гипогликемий ассоциируется с ростом смертности [23].

Назначение метформина при нарушениях углеводного обмена приводит к снижению случаев инфаркта миокарда и повышению выживаемости пациентов [24]. Согласно рекомендациям ESC-2019 по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, следует рассмотреть назначение метформина при СД2 в сочетании с избыточным весом и с умеренным сердечно-сосудистым риском. Кроме того, его назначение приводит к снижению риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с инсулином и препаратами сульфонилмочевины [25].

Препараты группы иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию глюкозы из первичной мочи и приводят к ее выведению из организма. Потеря осмотически активного вещества – глюкозы сопровождается диуретическим эффектом и, как следствие, снижением АД. Систолическое АД в среднем уменьшается на 2–4 мм рт. ст., при этом гипотензивный эффект более выражен у лиц с высокими цифрами АД [26]. Уменьшение объема циркулирующей крови при использовании этой группы препаратов снижает риск развития ХСН у больных СД2 в сочетании с ССЗ и число госпитализаций по поводу ХСН [27, 28]. Потеря глюкозы с мочой приводит к снижению веса, что также благоприятно сказывается на снижении сердечно-сосудистого риска. В настоящее время в этой группе сахароснижающих препаратов зарегистрированы эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин.

К аГПП-1 относятся препараты: эксенатид, лираглутид, дулаглутид, ликсисенатид, семаглутид. Эти препараты также оказывают протективное действие на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД2 и снижают сердечно-сосудистый риск. Так, например, в исследовании LEADER терапия лираглутидом в дозе 1,8 мг привела к достоверному снижению риска нефатального инфаркта миокарда на 14%, нефатального инсульта на 14%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 22% и

общей смертности на 15% [29]. Возможно, что снижение сердечно-сосудистых рисков связано с внеглицемическими эффектами этих препаратов: снижением массы тела, в т. ч. и висцеральной жировой ткани, снижением АД, улучшением липидного профиля (уменьшение ЛПНП и триглицеридов).

Полученные результаты проведенных исследований нашли свое отражение в Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом, выпущенных в 2019 г., согласно которым рекомендуется назначение иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии у больных СД2 в сочетании с ХСН, а также назначение иНГЛТ-2 или аГПП-1 при наличии у пациентов с СД2 атеросклеротических ССЗ и множественных сердечно-сосудистых факторов риска [30].

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Тиреопатии занимают второе место по распространенности среди эндокринных заболеваний. При этом вопрос коморбидности у таких пациентов особенно актуален, т. к. основными проявлениями нарушения функции щитовидной железы, как при тиреотоксикозе, так и при гипотиреозе, являются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено тем, что тиреоидные гормоны непосредственно оказывают воздействие на сердце и сосуды:

- положительное хроно- и ионотропное действие,
- увеличение количества и повышение чувствительности катехоламиновых рецепторов в миокарде,
- повышение потребности миокарда в кислороде.

Патология щитовидной железы представлена двумя синдромами – тиреотоксикозом и гипотиреозом. Оба этих состояния оказывают значимое влияние на сердечно-сосудистую систему.

Тиреотоксикоз – это клинический синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Основными заболеваниями, которые сопровождаются гиперфункцией щитовидной железы, являются диффузный токсический зоб (ДТЗ), многоузловой токсический зоб, токсическая аденома, тиреоидиты (послеродовой, подострый), медикаментозный тиреотоксикоз и др.

Важными отличительными особенностями поражения сердечно-сосудистой системы являются различные нарушения ритма. Практически у всех пациентов наблюдается постоянная тахикардия, часто регистрируются экстрасистолы и фибрилляция предсердий (ФП). По некоторым данным, частота встречаемости ФП может достигать почти 18% [31]. В связи с этим целесообразно определять тиреоидную функцию у пациентов с впервые возникшей ФП для выявления возможной гиперфункции щитовидной железы. Основная цель лечения ФП в данном случае – достижение эутиреоза, контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и профилактика эмболических осложнений. Следует воздержаться от назначения амиодарона, его применение возможно только в крайнем случае.

Среди других кардиоваскулярных проявлений тиреотоксикоза стоит отметить систолическую АГ, миокардиодистрофию и сердечную недостаточность.

При дифференциальной диагностике следует обратить внимание на другие симптомы тиреотоксикоза: раздражительность, тревожность, утомляемость, плохой сон, частый стул, тремор рук, глазные симптомы, увеличение размеров щитовидной железы.

Для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы больного с тиреотоксикозом рекомендуется в первую очередь назначить тиреостатики для нормализации тиреоидной функции. Также назначают бета-блокаторы для снижения частоты сердечных сокращений.

Отдельно следует отметить амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Амиодарон – антиаритмический препарат, в составе которого есть йод – 75 мг в одной таблетке 200 мг. Во время метаболизма высвобождается около 6–9 мг неорганического йода, что намного больше суточной потребности. В результате содержание неорганического йода в организме возрастает, при этом захват йода щитовидной железой также увеличивается. Затем примерно через 24 нед. приема препарата он снижается, но все равно остается выше нормы. И хотя у большинства на фоне приема амиодарона сохраняется эутиреоз, тем не менее у ряда пациентов возможно развитие как тиреотоксикоза, так и гипотиреоза. Поэтому желательно перед назначением амиодарона исследовать функцию щитовидной железы и контролировать ее в дальнейшем.

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный недостатком гормонов щитовидной железы в сыворотке крови или стойким ослаблением действия гормонов на ткани-мишени, который может быть первичным или вторичным. Наиболее часто встречается первичный гипотиреоз, который в большинстве случаев является послеоперационным или развивается вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Диагностика гипотиреоза представляет определенные трудности, т. к. симптомы неспецифичны и могут присутствовать при заболеваниях других органов и систем, а также отсутствует прямая зависимость между выраженностью симптомов и степенью дефицита тиреоидных гормонов. Достаточно часто пациенты лечатся у врачей различных специальностей по поводу таких заболеваний, как ИБС, гипертензия, дислипидемия, ожирение, бесплодие, нарушение менструального цикла, желчнокаменная болезнь, различные виды анемий, депрессия, деменция и др.

Особенно часто такие сложности диагностики гипотиреоза наблюдаются в пожилом возрасте, что связано с медленным и постепенным нарастанием симптоматики, а маскообразность проявлений гипотиреоза удлинит время диагностического поиска. По статистике, в первый год от начала заболевания правильный диагноз ставится только в 34% случаев, а у 9% больных до начала адекватного лечения проходит более 10 лет.

Необходимо проводить скрининг больных с гипотиреозом. Представляется целесообразным определять уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у лиц с сочетанием

самых различных заболеваний, что особенно часто встречается в пожилом возрасте.

Дефицит тиреоидных гормонов ассоциирован с более ранним началом и более быстрым развитием атеросклероза. Гипотиреоз сочетается с АГ, которая чаще бывает диастолической. Кроме того, при гипофункции щитовидной железы отмечается недостаточное снижение АД ночью и его повышенная вариабельность днем [32; 33; 34, с. 102–105].

Также необходимо проводить поиск лиц с субклиническим гипотиреозом, который выявляется с частотой от 3% у мужчин до 10% у женщин [35]. В работе А.Р. Волковой и соавт., представленной в 2019 г., показано, что субклинический гипотиреоз у пациентов в многопрофильной больнице встречался в 10,2% случаев и увеличивал вероятность ССЗ [36].

Сочетание гипотиреоза с ХСН приводит к более частым случаям декомпенсации ХСН и более выраженному снижению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) [34]. А у пациентов с ИБС наличие гипотиреоза увеличивает риск развития АГ [37].

Примерно в 5,0–6,9% случаев гипотиреоз сочетается с СД2 [38]. Оба заболевания взаимно отягощают течение друг друга и могут оказывать сочетанное влияние на риск развития ССЗ. Так, одновременное наличие у пациента СД2 и гипотиреоза усиливает процессы атерогенеза и формирования дислипидемии [39–41], приводит к более высоким цифрам АД и ухудшает суточный профиль АД [42], а также может увеличивать частоту наджелудочковых и желудочковых экстрасистол высоких градаций по В. Lown и М. Wolf у пациентов с уже имеющейся ИБС [43].

Заместительная терапия L-тироксином является единственным эффективным способом лечения тиреоидной недостаточности. Достижение эутиреоидного статуса очень важно для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Отмечено, что существует связь между уровнем ТТГ и выраженностью АГ [34]. Также было показано, что некомпенсированный субклинический гипотиреоз может снижать эффективность антигипертензивной терапии, а его компенсация, напротив, снижает вариабельность АД, ночное систолическое и диастолическое АД [44–46].

В дополнение к скринингу при обследовании больного с нарушением тиреоидной функции необходимо также проведение ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы, ЭКГ, по показаниям – сцинтиграфия.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Различные варианты патологии надпочечников могут сопровождаться поражением сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензией. Именно с жалобами на повышение АД чаще всего обращаются такие пациенты к терапевту, кардиологу или врачу общей практики. Однако не всегда происходит своевременная диагностика этих заболеваний, что может привести к назначению неправильного лечения и развитию осложнений. Поэтому следует проводить активную диагностику патологии надпочечников в случае тяжелого течения АГ

или резистентности к проводимой терапии. Причинами вторичной АГ являются гиперальдостеронизм, гиперкортицизм, феохромоцитома.

Повышение АД является основным и обязательным проявлением *гиперальдостеронизма*. Частота встречаемости данной патологии среди пациентов с АГ составляет около 10%, что является достаточно высоким показателем. Необходимо вовремя выявлять таких пациентов, т. к. АГ является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а адекватная терапия и радикальное устранение гиперальдостеронизма как причины повышения АД поможет модифицировать индивидуальные риски [47].

Показаниями для поиска гиперальдостеронизма является стойкая АГ 2-й степени (АД более 160–179 и 100–109 мм рт. ст.); АГ, резистентная к терапии тремя и более препаратами; сочетание АГ и гипокалиемии. Поиск гиперальдостеронизма необходим при сочетании АГ и инциденталомы надпочечников (в то время как при отсутствии АГ диагностика этого состояния не показана даже в случае выявления образования надпочечников). Кроме того, показанием является наличие АГ в сочетании с отягощенным семейным анамнезом: родственники с ранним развитием АГ или сердечно-сосудистыми осложнениями в возрасте до 40 лет, а также родственники с первичным гиперальдостеронизмом.

Стоит обратить внимание также на жалобы пациентов на жажду, полиурию и никтурию, которые возникают из-за нарушения функции почечных канальцев. Также из-за гипокалиемии может возникать нарушение нейромышечной проводимости и возбудимости, в связи с чем пациенты предъявляют жалобы на мышечную слабость, парестезии, судороги. Однако гипокалиемия выявляется далеко не во всех случаях гиперальдостеронизма, чаще в тяжелых, поэтому не стоит ориентироваться только на данный показатель.

Основой диагностики первичного гиперальдостеронизма является лабораторное подтверждение гиперпродукции альдостерона, для чего используют определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Кроме этого, обязательным критерием для подтверждения диагноза является повышение уровня альдостерона более 15 нг/дл (416 пмоль/л).

В лечении используются как хирургические (удаление опухоли надпочечников), так и медикаментозные методы. В частности, спиронолактон является препаратом выбора при гиперальдостеронизме. Его назначение приводит к снижению как систолического, так и диастолического АД при идиопатическом гиперальдостеронизме.

Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с плохо контролируемой АГ встречается примерно в 0,5% случаев. Проводить поиск гиперкортицизма целесообразно при сочетании плохо контролируемой диастолической АГ с достаточно характерным внешним видом пациента: «кушингоидное» ожирение – центральное ожирение в сочетании с относительно худыми конечностями, «матронизм» – увеличение окружности лица и его покраснение, наличие широких ярких багровых стрий на коже передней брюшной стенки, гиперпигментация кожи. Кроме того, при

лабораторном обследовании у большинства пациентов отмечаются нарушения углеводного обмена и электролитного баланса – повышение натрия и снижение калия.

Для лабораторного подтверждения эндогенного гиперкортицизма используют определение кортизола в суточной моче, кортизола в слюне в ночное время или малый дексаметазоновый тест (с 1 мг дексаметазона).

Феохромоцитома (параганглиома) – это нейроэндокринная опухоль мозгового слоя надпочечников или хромаффинной ткани вне надпочечников, продуцирующая биологически активные вещества (адреналин, норадреналин, дофамин). Может входить в состав синдромов множественных эндокринных неоплазий. Клинические проявления феохромоцитомы обусловлены выбросом катехоламинов и их действием на организм. Это сопровождается резким повышением АД, что может приводить к сердечно-сосудистым катастрофам. Кроме того, у пациентов с феохромоцитомой может развиваться специфическое поражение миокарда – катехоламин-индуцированная кардиомиопатия. Это неишемическое поражение миокарда, характеризующееся развитием сердечной недостаточности (в т. ч. отеком легких), аритмий, гипертрофией или дилатацией левого желудочка, нарушением локальной кинетики и снижением глобальной сократимости миокарда при отсутствии значимого стеноза коронарных артерий. Причиной этого является токсическое действие катехоламинов на миокард. Данную кардиомиопатию сравнивают с кардиомиопатией такоубо. В литературе описаны случаи катехоламин-индуцированной кардиомиопатии при феохромоцитоме, в т. ч. и рецидивирующей кардиомиопатии у пациентки с недиагностированной феохромоцитомой [48–50]. Поэтому важно вовремя выявлять данную патологию.

Скрининг на феохромоцитому стоит проводить пациентам с кризовым течением АГ, у которых во время криза наблюдаются характерные симптомы, обусловленные выбросом катехоламинов: головная боль, сердцебиение, боли в области сердца, бледность кожных покровов, повышение температуры тела и чувство жара в верхней половине туловища, тремор рук, чувство тревоги, избыточная потливость, диспепсия, учащенное мочеиспускание. Вне криза АД может быть нормальным. Также стоит обратить внимание на пациентов с частой сменой эпизодов повышенного и пониженного АД, которые плохо поддаются медикаментозной коррекции или сопровождаются парадоксальным ответом на прием препаратов (феномен «неуправляемой гемодинамики»). Причиной данного феномена являются частые эпизоды выброса катехоламинов.

Постоянная форма феохромоцитомы протекает без кризов и напоминает течение эссенциальной гипертензии и формируется, вероятно, вследствие включения в патогенез заболевания других механизмов повышения АД [51]. Об этом стоит помнить у пациентов со стойким повышением АД и резистентной к терапии АГ.

Для диагностики феохромоцитомы используют определение метаболитов катехоламинов – метанефрина и норметанефрина – в суточной моче. В качестве инструмен-

тальной диагностики применяют КТ или МРТ надпочечников. В случае вненадпочечниковой локализации – УЗИ сердца, мочевого пузыря, КТ или МРТ паравертебральных и парааортальных зон брюшной полости и грудной клетки.

АКРОМЕГАЛИЯ

Это тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением размеров мягких тканей и внутренних органов, а также сочетанными системными и обменными нарушениями. Распространенность ее составляет 50–70 случаев, а заболеваемость – 3–4 случая на 1 млн населения в год [52]. Данное заболевание оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни: при активной акромегалии продолжительность жизни снижается в среднем на 10 лет, а смертность в популяции повышается на 32%, при этом сердечно-сосудистые причины смерти составляют большую часть – 60%.

Диагностика акромегалии, несмотря на характерную клиническую картину, представляет определенные трудности. От момента начала заболевания до установления диагноза проходит много времени, в среднем 9,6 года по отечественным данным [52]. Это объясняется медленным и постепенным развитием симптомов. Пациенты обращаются к врачу, когда появляются более поздние симптомы болезни, в т. ч. и сердечно-сосудистые проявления, что повышает риски развития осложнений. Основной причиной смерти больных акромегалией является соматотропная кардиомиопатия, обусловленная гипертрофией кардиомиоцитов и интерстициальным фиброзом. Смертность от нее в 10 раз выше, чем в популяции [53]. Длительное течение заболевания приводит к более выраженным изменениям сердечно-сосудистой системы, поэтому важно вовремя поставить правильный диагноз и как можно раньше назначить адекватное лечение для стабилизации процесса.

На прием к врачу пациенты могут обращаться с жалобами на повышение АД, нарушения ритма, а также с симптомами сердечной недостаточности. При обследовании пациентов довольно часто выявляется гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и связанные с ним нарушения. По данным отечественных авторов, при проведении эхокардиографии

у пациентов с акромегалией гипертрофия ЛЖ выявляется в 62% случаев и в 61,1% – диастолическая дисфункция [52]. Клапанные нарушения и их выраженность, как правило, зависят от степени гипертрофии миокарда. Изменения аортального и митрального клапанов отмечаются даже у пациентов с контролируемой стадией акромегалии, что, вероятно, связано с сохранением гипертрофии ЛЖ [54].

У 64,7% больных регистрируется АГ различной степени [52]. Она характеризуется повышением как систолического, так и диастолического АД и их вариабельностью, независимо от времени суток. Причем длительность заболевания приводит к более высоким цифрам АД. У пациентов без АГ также наблюдаются изменения суточного профиля АД в виде ночного повышения АД («найт-пикер») и его недостаточного снижения в ночное время («нон-диппер») [55].

Диагностика основывается на тщательном осмотре пациента, сборе анамнеза и жалоб. Характерными клиническим проявлением акромегалии является изменение внешности – укрупнение черт лица, увеличение размеров конечностей, а также головные боли. Основным лабораторным диагностическим критерием является повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные эндокринопатии могут приводить к развитию изменений со стороны сердечно-сосудистой системы или отягощать течение уже имеющихся ССЗ. В связи с этим необходимо своевременно выявлять эти заболевания с целью снижения риска кардиоваскулярных осложнений. Сердечно-сосудистые проявления при эндокринных нарушениях имеют определенные особенности, благодаря чему можно заподозрить ту или иную патологию эндокринной системы. Врачи-эндокринологи могут оказывать существенное влияние на профилактику сердечно-сосудистых рисков посредством компенсации эндокринных нарушений и использования препаратов, которые, помимо основного эффекта, могут оказывать кардиопротективное действие.



Поступила / Received 10.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2020

Принята в печать / Accepted 09.09.2020

Список литературы

- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барабаш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):7–12. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Крымов Э.А. 23-летняя динамика (1994–2016 гг.). Отношения к своему здоровью, поведенческим характеристикам и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин 25–44 лет в России/Сибири. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):36–44. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32698>
- Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T., Castell W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968–977. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968.
- Куликова В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. *Вестник ВГМУ*. 2012;11(2):16–24. Режим доступа: https://elibrary.vsmu.by/bitstream/123/5959/1/VVGMU_2012_2_16-24.pdf.
- Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В., Сусеков А.В., Медведева И.В., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013. 43 с. Режим доступа: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
- Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воронников А.В., Кочегурас Т.Н. и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):364–375. doi: 10.14341/DM9730.

9. Açar B., Ozeke O., Karakurt M., Ozen Y., Özbay M.B., Unal S. et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019;70(2):174–180. doi: 10.1177/0003319718772420.
10. Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F., Christophi C.A., Hoffman H.J., Brenneman A.T. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–1686. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
11. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A., Krempf M. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
12. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D.C.W., Van Gaal L. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
13. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последние десятилетия? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
14. Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):42–49. Режим доступа: <https://terarkhiv.ru/0040-3660/article/view/32458>.
15. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В., Щеглова А.В., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Факторы, ассоциированные с патологическим сердечно-сосудистым риском, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом. *Сахарный диабет*. 2016;19(2):132–140. doi: 10.14341/DM2004112-15.
16. Shah A.S., Dolan L.M., Kimball T.R., Gao Z., Khoury Ph.R., Daniels S.R., Urbina E.M. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3740–3745. doi: 10.1210/jc.2008-2039.
17. Ермакова Е.А., Кочергина И.И. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ее роль в развитии сосудистых осложнений. *Терапия*. 2017;5(15):58–63. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35267>.
18. Генкель В.В., Салашенко А.О., Шамаяева Т.Н., Сумеркина В.А., Никушкина К.В., Шапошник И.И. Атеросклероз периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):54–62. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000106.
19. Рютина Л.А., Куликов В.Ю., Исакова И.С., Рютин Д.С. Формирование сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе. *Проблемы женского здоровья*. 2014;9(2):35–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21803107>.
20. Морозова Т.Е., Андрушишина Т.Б. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом – индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств. *Российский кардиологический журнал*. 2011;2(88):72–77. doi: 10.15829/1560-4071-2011-2-72-77.
21. Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2017;(3):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-48-53.
22. Аметов А.С., Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Картавенков С.А., Братчик А.В. Предиабет и впервые выявленный диабет типа 2: метаболические аспекты и гемостаз. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;(3):37–50. doi: 10.24411/2304-9529-2017-00030.
23. Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Byington R.P., Cutler J. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.
24. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
25. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
26. Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1335–1380. doi: 10.2147/DDDT.S50773.
27. Scherthaner G., Scherthaner-Reiter M.H. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia*. 2018;61:1503–1516. doi: 10.1007/s00125-018-4547-9.
28. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Бергамбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3–40. Режим доступа: <https://www.ar-mos.com/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/%D0%A4%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BD%20%D0%98.%D0%92-1.pdf>.
29. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
30. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
31. Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А., Савчук Е.А., Ушаков А.В. Структура аритмического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с различными нарушениями функции щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2019;1(22):87–92. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38539093>.
32. Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А., Савчук Е.А., Ушаков А.В. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(4):57–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37279012>.
33. Раскина Е.А., Сергеев И.А., Феськова А.А., Перфильева М.В. Особенности течения артериальной гипертензии на фоне субклинического гипотиреоза. *Национальное здоровье*. 2018;(2):143–149. Режим доступа: <https://www.national-zdorov.ru/userfiles/file/pvkvxgjhrn12er0xudpcbkwi138fvo.pdf>.
34. Дробышева Е.С., Семко А.А. Гипотиреоз как фактор риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов с ИБС. В: *Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития. Материалы международной научно-практической конференции. Вологда, 25 апреля 2018 г.* Вологда: Маркер; 2018. С. 102–105. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34956076>.
35. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(4):40–44. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/porazhenie_razlichnykh_organov_i_sistem_pri_gipotireoze.html.
36. Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Жданова О.Н., Лукичев Б.Г., Белякова Л.А., Середа Е.М. Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(2):174–179. doi: 10.202096/1819-6446-2019-15-2-174-179.
37. Волкова А.Р., Беркович О.А., Дора С.В., Дыгун О.Д. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):409–415. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415.
38. Дубинина И.И., Берстнева С.В. Заместительная терапия левотироксином при сахарном диабете и гипотиреозе. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2018;(8):28–33. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/zamestitelnaya_terapiya_levotiroksinom_pri_sakharnom_diabete_i_gipotireoze.html.
39. Юзвенко Т.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа в сочетании с гипотиреозом. *Международный эндокринологический журнал*. 2015;(8):73–77. doi: 10.22141/2224-0721.8.72.2015.72341.
40. Серкин Д.М., Серкина М.В., Серебрякова О.М., Гринь Н.О. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;(1):1–10. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2017/1/1.pdf>.
41. Петрик Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011;7(3):62–66. Режим доступа: <https://cetendojournals.ru/ket/article/view/4263/2400>.
42. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Глушко А.С. Артериальная гипертензия и ремоделирование сосудов у больных с сахарным диабетом второго типа на фоне сниженной функции щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(4):61–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32519452>.
43. Федорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Кузьмина И.В., Лыков А.В. Нарушения ритма сердца у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;(1):15–21. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2016/1/3.pdf>.
44. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с разной степенью минимальной тиреоидной недостаточности. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(4):42–46. doi: 10.14341/ket20128442-46.
45. Феськова А.А., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Влияние субклинической гипотиреозной функции щитовидной железы на клиническое течение гипертонической болезни. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2015;18(6):35–42. Режим доступа: <http://new.vestnik-surgery.com/index.php/2070-9277/article/view/1844>.
46. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П., Дурьгина Е.М., Казакова Л.В. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;11(2):55–62. doi: 10.14341/ket2015255-62.
47. Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., Murad M.H., Reincke M., Shibata H. et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889–1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
48. Kayode O., Underwood P., Dissanayake R., Scott-Coombes D., Nagasayi S. Phaeochromocytoma presenting as Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):212–214. doi: 10.7861/clinmed.2019-0494.

49. Spapen J., de Filette J., Lochy S., Spapen H. Acute Heart Failure as a First Presentation of Pheochromocytoma Complicated with «Inverted» Takotsubo Syndrome. *Case Rep Endocrinol.* 2020;2020:2521046. doi: 10.1155/2020/2521046.
50. Sethi P., Chang G.V., Gowda S.N., Elnair R., Fenner R., Lamfers R. Recurrent Catecholamine-Induced Cardiomyopathy and Hypertensive Emergencies: A presentation of Pheochromocytoma and Related Concerns. *S D Med.* 2020;73(2):78–80. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135056/>.
51. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Феохромоцитомы как причина артериальной гипертензии. *Журнал МедиАль.* 2011;(1):6–7. Режим доступа: <https://readera.org/feohromocitoma-kak-prichina-arterialnoj-gipertonii-14339999>.
52. Покрамович Ю.Г., Древал А.В. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области. *РМЖ.* 2018;(1):17–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Analiz_dannyh_registra_bolnyh_akromegaliy_Moskovskoy_oblasti/.
53. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(6):4–18. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problem-endokrinologii/2013/6/030375-9660201361>.
54. Colao A., Spinelli L., Marzullo P., Pivonello R., Petretta M., Di Somma C. et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3196–3201. doi: 10.1210/jc.2002-021099.
55. Завьялова Ю.В., Боровков Н.Н., Занозина О.В., Боровкова Н.Ю. Особенности артериальной гипертензии у больных акромегалией в активной фазе. *Терапия.* 2016;4(8):60–64. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/33476>.

References

1. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
2. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid disease as an important problem of clinical medicine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal.* 2014;29(1):7–12. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
3. Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Krymov E.A. 23-year dynamics (1994–2016) relationships to its health, behavioral characteristics and prevention of cardiovascular diseases among women 25–44 years in Russia /Siberia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(1):36–44. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32698>.
4. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T., Castell W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968–977. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968.
5. Kulikova V.A. The Framingham Heart Study: 65 Years of Research into the Causes of Atherosclerosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2012;11(2):16–24. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/5959/1/VVGUMU_2012_2_16-24.pdf.
6. Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V., Susekov A.V., Medvedeva I.V., Shestakova M.V. et al. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. *Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation.* 2013. 43p. (In Russ.) Available at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf.
7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2004116-17.
8. Dedov I.I., Tkachuk V.A., Gusev N.B., Shirinskiy V.P., Vorotnikov A.V., Kocheguras T.N. et al. Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: molecular mechanisms, key signaling pathways and identification of biomedical targets for new drugs. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):364–375. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9730.
9. Açar B., Ozeke O., Karakurt M., Ozen Y., Özbay M.B., Unal S. et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2019;70(2):174–180. doi: 10.1177/0003319718772420.
10. Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F., Christophi C.A., Hoffman H.J., Brenneman A.T. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes. *Lancet.* 2009;374(9702):1677–1686. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
11. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A., Krempf M. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
12. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D.C.W., Van Gaal L. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
13. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4–13. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
14. Sumin A.N., Korok Ye.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Gender features of comorbidity in patients with coronary artery disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(4):42–49. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32458>.
15. Sumin A.N., Bezdenzhenykh N.A., Fedorova N.V., Shcheglova A.V., Indukayeva Ye.V., Artamonova G.V. Factors associated with abnormal cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):132–140. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2004112-15.
16. Shah A.S., Dolan L.M., Kimball T.R., Gao Z., Khoury Ph.R., Daniels S.R., Urbina E.M. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3740–3745. doi: 10.1210/jc.2008-2039.
17. Yermakova Ye.A., Kochergina I.I. Features of course of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus, its role in the development of vascular complications. *Terapiya = Therapy.* 2017;5(15):58–63. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35267>.
18. Genkel V.V., Salashenko A.O., Shamaeva T.N., Sumerkina V.A., Nikushkina K.V., Shaposhnik I.I. Atherosclerosis of peripheral arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):54–62. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000106.
19. Ruyatkina L.A., Kulikov V.Yu., Iskhakova I.S., Ruyatkin D.S. Formation of diabetes mellitus (DM) type 2 in postmenopausal women. *Problemy zhenskogo zdorovya = Women's Health Problems.* 2014;9(2):35–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21803107>.
20. Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: an individualized choice of antihypertensive medications. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2011;2(88):72–77. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2011-2-72-77.
21. Biryukova E.V. The role of glycated hemoglobin in the diagnosis and improved prognosis of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(3):48–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-48-53.
22. Ametov A.S., Petrik G.G., Kosmacheva Ye.D., Kartavenkov S.A., Bratchik A.V. Prediabetes and first diagnosed diabetes 2 types: metabolic and hemostatic aspects. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2017;(3):37–50. (In Russ.) doi: 10.24411/2304-9529-2017-00030.
23. Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Byington R.P., Cutler J. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.
24. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
25. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
26. Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1335–1380. doi: 10.2147/DDDT.S50773.
27. Scherthaner G., Scherthaner-Reiter M.H. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia.* 2018;61:1503–1516. doi: 10.1007/s00125-018-4547-9.
28. Mareyev V.Yu., Fomin I.V., Ageyev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Chronic heart failure (CHF). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure Journal.* 2017;18(1):3–40. (In Russ.) Available at: <https://www.ar-mos.com/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/%D0%A4%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%98%D0%92-1.pdf>.
29. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
30. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds). Standards of standards of specialized diabetes care. Iss. 9. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
31. Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Gagarina A.A., Savchuk E.A., Ushakov A.V. Structure of the arrhythmic syndrome in hypertensive patients with dif-

- ferent forms of the thyroid pathology. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik = Taurian Medical and Biological Bulletin*. 2019;1(22):87–92. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38539093>.
32. Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Gagarina A.A., Savchuk E.A., Ushakov A.V. Specifics of 24-hour blood pressure and heart rate variability in hypertensive patients depending on thyroid function state. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik = Taurian Medical and Biological Bulletin*. 2018;21(4):57–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37279012>.
 33. Raskina E.A., Sergeev I.A., Feskova A.A., Perfilieva M.V. Features of the course of hypertension on the background of subclinical hypothyroidism. *Nacionalnoe zdorove = National Health*. 2018;2(2):143–149. (In Russ.) Available at: <https://www.nacionalnoe-zdorove.ru/userfiles/file/pvkgjghrn12er0x9udpocbkwi138fvo.pdf>.
 34. Drobysheva E.S., Semko A.A. Hypothyroidism as a risk factor for the development and progression of chronic heart failure in elderly patients with coronary artery disease. In: *Science today: global challenges and development mechanisms. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. Volodga, April 25, 2018*. Volodga: Marker; 2018. Part 1, pp. 102–105. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34956076>.
 35. Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;4(4):40–44. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/porazhenie_razlichnykh_organov_i_sistem_pri_gipotireoze.html.
 36. Volkova A.R., Dygun O.D., Zhdanova O.N., Lukichev B.G., Belyakova L.A., Sereda E.M. Detectability of subclinical hypothyroidism and thyroid stimulating hormone levels associated with cardiovascular diseases in patients of North-West region hospital. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):174–179. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-174-179.
 37. Volkova A.R., Berkovich O.A., Dora S.V., Dygun O.D. Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):409–415. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415.
 38. Dubinina I.I., Berstnyova S.V. Levothyroxine Replacement Therapy at Diabetes Mellitus and Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya. Ehndokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2018;8(8):28–33. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/zamestitelnaya_terapiya_levotiroksinom_pri_sakharnom_diabete_i_gipotireoze.html.
 39. Yuzvenko T.Yu. Features of Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy ehndokrinologicheskij zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2015;8(7):73–77. (In Ukr.) doi: 10.22141/2224-0721.8.7.2015.72341.
 40. Serkin D.M., Serkina M.V., Serebryakova O.M., Grin N.O. Role of insulin resistance in the formation of dyslipidemia in patients with thyroid dysfunction. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017;1(1):1–10. (In Russ.) Available at: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2017/1/1.pdf>.
 41. Petrik G.G. Metabolic and hemostatic parameters in patients with type 2 diabetes and hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2011;7(3):62–66. (In Russ.) Available at: <https://cet-endojournals.ru/ket/article/view/4263/2400>.
 42. Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Glushko A.S. Arterial hypertension and vascular remodeling in patients with diabetes mellitus type 2 and decreased thyroid function. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik = Taurian Medical and Biological Bulletin*. 2017;20(4):61–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32519452>.
 43. Fedorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M., Kuzmina K.V., Lykov A.V. The arrhythmic disorders in women with combination of coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, and subclinical hypothyroidism. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016;1(1):15–21. (In Russ.) Available at: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2016/1/3.pdf>.
 44. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledencova O.V., Kazakova L.V. Peculiarities of myocardial diastolic function in patients with autoimmune thyroiditis divided according to the mild hypothyroidism range. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(4):42–46. (In Russ.) doi: 10.14341/ket20128442-46.
 45. Feskova A.A., Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. Clinical features of arterial hypertension at subclinical thyroid hypofunction. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny = Applied Information Aspects of Medicine*. 2015;18(6):35–42. (In Russ.) Available at: <http://new.vestnik-surgery.com/index.php/2070-9277/article/view/1844>.
 46. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Morozova E.P., Durygina E.M., Kazakova L.V. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2015;11(2):55–62. (In Russ.) doi: 10.14341/ket2015255-62.
 47. Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., Murad M.H., Reincke M., Shibata H. et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889–1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
 48. Kayode O., Underwood P., Dissanayake R., Scott-Coomes D., Nagasayi S. Pheochromocytoma presenting as Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):212–214. doi: 10.7861/clinmed.2019-0494.
 49. Spapen J., de Filette J., Lochy S., Spapen H. Acute Heart Failure as a First Presentation of Pheochromocytoma Complicated with "Inverted" Takotsubo Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:2521046. doi: 10.1155/2020/2521046.
 50. Sethi P., Chang G.V., Gowda S.N., Elhair R., Fenner R., Lamfers R. Recurrent Catecholamine-Induced Cardiomyopathy and Hypertensive Emergencies: A presentation of Pheochromocytoma and Related Concerns. *S D Med*. 2020;73(2):78–80. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135056/>.
 51. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Pheochromocytoma as reason of arterial hypertension. *Zhurnal MediAl = Medial Journal*. 2011;1(1):6–7. (In Russ.) Available at: <https://readera.org/feohromocitoma-kak-prichina-arterialnoj-gipertonii-14339999>.
 52. Pokramovich Yu.G., Dreval A.V. Analysis of the Moscow Region registry of acromegalia patients. *RMZh = RMI*. 2018;1(1):17–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Analiz_dannykh_registra_bolnykh_akromegaliy_Moskovskoy_oblasti/.
 53. Dedov I.I., Molitvoslovova N.N., Rozhinskaja L.Ja. Federal clinical guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods for acromegaly. *Problemy ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endo-krinologii/2013/6/030375-9660201361>.
 54. Colao A., Spinelli L., Marzullo P., Pivonello R., Petretta M., Di Somma C. et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3196–3201. doi: 10.1210/jc.2002-021099.
 55. Zaviyalova Yu.V., Borovkov N.N., Zanozina O.V., Borovkova N.Yu. Peculiarities of arterial hypertension in patients with acromegaly in active phase. *Terapiya = Therapy*. 2016;4(8):60–64. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/rus/archive/article/33476>.

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru

Вербовая Нэлли Ильинична, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: diabet@samtel.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: yulyadoll@mail.ru

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru

Nelli I. Verbovaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: diabet@samtel.ru

Yulia A. Dolgikh, Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: yulyadoll@mail.ru

Несердечно-сосудистая коморбидность при хронических коронарных синдромах (обзор новых Европейских рекомендаций – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов)

В.П. Лупанов, e-mail: lupanovvp@mail.ru

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

Резюме

Тщательная оценка истории болезни пациента, включая характеристику ангиальных симптомов, оценку факторов риска и проявлений ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также надлежащее физическое обследование, основные методы тестирования, имеет решающее значение для диагностики и ведения пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС) и коморбидными заболеваниями. Следует учитывать также сопутствующую терапию, ее переносимость и предпочтения пациента.

Выбор терапии должен быть адаптирован, он зависит от исходной частоты сердечных сокращений, артериального давления, функции левого желудочка у каждого больного с ХКС. При этом особое внимание следует уделять больным ХКС с сопутствующими (коморбидными) заболеваниями.

У больных ХКС с активным раком решение о лечении должно основываться на дополнительных показателях, таких как ожидаемая продолжительность жизни, другие сопутствующие заболевания, наличие склонности к тромбозу, а также на взаимодействии между потенциальными препаратами для лечения ХКС и противоопухолевыми средствами.

У бессимптомных пациентов с сахарным диабетом рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ для определения нарушений проводимости, мерцательной аритмии, безболевого инфаркта миокарда.

Заместительная гормональная терапия не рекомендуется для снижения коронарного риска у женщин в постменопаузе.

Лечение ХКС у пожилых людей сложное, с более высокой возможностью осложнений при консервативной и инвазивной стратегии, таких как кровотечение, почечная недостаточность и неврологические нарушения, которые требуют особого внимания.

Рекомендуется обращать внимание и на выбор дозы лекарств с почечной экскрецией, применяемых при ХКС у больных с хроническими болезнями почек для предотвращения их возможных поражений.

Ключевые слова: хронические коронарные синдромы, коморбидность, факторы риска, гериатрическая коморбидность, коронарная болезнь сердца, диагностика, вторичная профилактика, рациональная фармакотерапия, безопасность лечения, прогноз

Для цитирования: Лупанов В.П. Несердечно-сосудистая коморбидность при хронических коронарных синдромах (обзор новых Европейских рекомендаций – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов). *Медицинский совет.* 2020;(14):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-90-96.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Non-cardiovascular comorbidities in patients with chronic coronary syndromes (review) (2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes)

Vladimir P. Lupanov, e-mail: lupanovvp@mail.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Careful evaluation of patient history, including of anginal symptoms, and evaluation of risk factors and manifestation of coronary artery disease (CAD), as well as proper physical examination and basic testing, are crucial for the diagnosis and management of chronic coronary syndrome(s) (CCS) and non-cardiovascular comorbidities.

Anti-ischaemic treatment must be adapted to the individual patient based on comorbidities, co-administered therapies, expected tolerance and adherence, and patient preferences. The choice of anti-ischaemic drugs to treat chronic coronary syndromes should be adapted to the patient's heart rate, blood pressure, and left-ventricular (LV) function.

In patients with active cancer treatment decisions should be based on life expectancy. additional comorbidities such as thrombocytopenia, increased thrombosis propensity and potential interactions between drugs used in CCS management and antineoplastic agents.

In asymptomatic patients with diabetes mellitus, a periodic resting electrocardiogram is recommended for cardiovascular detection of conduction abnormalities, atrial fibrillation, and silent myocardial infarction.

Recommendations for chronic kidney disease (CRD): use iodinated contrast agents is minimized in patients with severe CKD and preserved urine production to prevent further deterioration.

It is recommended that particular attention is paid to side effects of drugs, intolerance, and overdosing in elderly patients with chronic coronary syndromes.

Hormone replacement therapy is not recommended for risk reduction in post-menopausal women. Transmyocardial revascularization is not recommended in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies.

Keywords: chronic coronary syndromes, comorbidities, coronary artery disease, risk factors, geriatric comorbidity, diagnostic, secondary prevention, pharmacotherapy, safety of treatment, prognosis

For citation: Lupanov V.P. Non-cardiovascular comorbidities in patients with chronic coronary syndromes (review) (2019 ESC Guidelines and management of chronic coronary syndromes). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):90–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-90-96.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коронарная болезнь сердца – динамический процесс нарастания атеросклеротических бляшек и функциональных изменений коронарного кровообращения. Этот процесс может быть изменен путем модификации образа жизни, фармакологической терапией и инвазивными вмешательствами и направлен на достижение стабилизации или регрессии заболевания. Основные клинические и инструментальные методы диагностики, лечения, прогностические признаки хронических коронарных синдромов (ХКС) по результатам новых Европейских клинических рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов в 2019 г., были рассмотрены в журнале «Медицинский совет» [1, 2]. В новых рекомендациях были выделены 6 клинических сценариев, наиболее часто встречаемых при стабильной стенокардии. Каждый из предложенных сценариев имеет разный риск сердечно-сосудистых событий и несколько отличающиеся подходы к лечению.

Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями является одной из наиболее значимых проблем для здравоохранения в Российской Федерации. Одним из подходов в такой борьбе является повышение доступности информации по проблеме сердечно-сосудистой патологии для специалистов-кардиологов и врачей других специальностей, особенно терапевтов и работников первичного звена здравоохранения. Изменения течения ИБС связаны с увеличением пропорции лиц пожилого возраста в общей популяции; ростом распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета; увеличением числа больных, перенесших реваскуляризацию миокарда (чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование), а также с социально-экономическими причинами, тяжелой психосоциальной обстановкой, недостаточной профилактикой, увеличением стоимости лечения, отсутствием возможности широко использовать современные, особенно высокотехнологичные, методы диагностики и лечения.

В новых Европейских практических рекомендациях – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов опубликованы актуальные работы ведущих кардиологов мира по основным направлениям кардиологии: атеросклерозу, ишемической болезни

сердца, сердечной недостаточности и др., которые все еще остаются наиболее распространенными причинами смерти среди населения.

В настоящем обзоре рассматриваются новые Европейские клинические рекомендации по ведению и лечению хронических коронарных синдромов у пациентов с сопутствующими (коморбидными) несердечными заболеваниями: злокачественными новообразованиями (рак), сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, у пожилых больных, женщин, а также у пациентов с рефрактерной стенокардией.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (РАК)

Возникновение ИБС у пациентов с онкологическими заболеваниями (активным раком) в мире увеличивается [3] вследствие побочных эффектов терапии (лучевая терапия грудной клетки, средостения, кардиотоксические химиопрепараты или иммунотерапия), а также по причине улучшения результатов широкого применения противоракового таргетного лечения у пожилых людей. Пациенты с активным раком – проблема для клиницистов, поскольку решение о лечении должно быть предметом индивидуальных дискуссий и основываться на ожидаемой продолжительности жизни, дополнительных сопутствующих заболеваниях, таких как тромбоцитопения, повышенная склонность к тромбозу и кровотечениям, а также на потенциальном взаимодействии между антиишемическими препаратами, используемыми для лечения ХКС, и противоопухолевыми средствами. При реваскуляризации миокарда у этой группы больных с ХКС следует учитывать указанные ограничения (табл. 1).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет повышает риск КБС примерно в два раза, и поэтому контроль факторов риска рекомендуется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Систolicеское АД у больных с сахарным диабетом должно быть менее 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст., диastolicеское АД – менее 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. [4]. Пациенты с диабетом и ХКС подвержены очень высокому риску осложнений. Лечение

● **Таблица 1.** Рекомендации по ведению пациентов со злокачественными новообразованиями в активной стадии при хронических коронарных синдромах [1, 3]

● **Table 1.** Recommendations for active cancer in chronic coronary syndromes [1, 3]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Решение о лечении должно основываться на дополнительных показателях, таких как ожидаемая продолжительность жизни, сопутствующие заболевания, наличие склонности к тромбозу, а также на взаимодействии между потенциальными препаратами для лечения ХКС и противоопухолевыми средствами	I	C
При показании к реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженными симптомами с активным раком при увеличении симптомов КБС рекомендуется выбирать по крайней мере наименее инвазивные процедуры по реваскуляризации миокарда	I	C

гипертонии у них проводится ингибиторами АПФ в сочетании с антагонистами кальция или тиазидоподобным диуретиком. Ингибиторы АПФ уменьшают альбуминурию и появление или прогрессирование диабетической нефропатии. Уровень холестерина ЛПНП в этой группе больных следует снижать до $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) или уменьшить его на $\geq 50\%$, чтобы базовый уровень холестерина ЛПНП составлял от 1,8 до 3,5 ммоль/л (до 135 мг/дл). Для большинства пациентов с диабетом и КБС рекомендуется целевой уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} $< 7\%$ (< 53 ммоль/л) [5]. Проведены большие клинические исследования безопасности новых препаратов, снижающих уровень глюкозы, а именно натрий-глюкозного ко-транспортера 2 и глюкагоноподобного пептида 1 (агонисты рецепторов), которые продемонстрировали значительное снижение сердечно-сосудистых событий. Показания к их применению описаны в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ESC-2019) (табл. 2) [6]. Однако имеется определенная вероятность, что статины как класс несколько повышают риск развития сахарного диабета.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ИБС широко распространена у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и растущим числом пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), имеющих сопутствующую ХБП [15], что увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности, т. к. снижает скорость клубочковой фильтрации [16]. Рекомендуется, чтобы факторы риска при ХБП контролировались до целевых значений [17, 18]. Особое внимание следует уделить потенциальной коррекции дозы препаратов, выделяемых почками, используемых при ХКС. Применение йодированных контрастных препаратов должно быть минимизировано, и необходим регулярный контроль функции почек (табл. 3).

ПОЛ ПАЦИЕНТОВ

Женщины составляют менее 30% исследуемого населения с ИБС, поэтому недостаточно представлены в исследованиях сердечно-сосудистой системы [19]. Имеется пробел в доказательствах течения ХКС у женщин, т. к. рандомизированные контролируемые исследо-

● **Таблица 2.** Рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом при ХКС [4–6]

● **Table 2.** Recommendations for diabetes mellitus in chronic coronary syndromes [4–6]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Риск-факторы (АД, холестерин ЛПНП и гликированный гемоглобин) рекомендуется снижать до целевых показателей при сочетании ХКС и сахарного диабета	I	A
У бессимптомных пациентов с сахарным диабетом рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ для определения нарушений проводимости, мерцательной аритмии, безболевого инфаркта миокарда	I	C
Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов рекомендуются пациентам с ХКС и диабетом для профилактики неблагоприятных событий [4]	I	B
Большие исследования безопасности новых препаратов, снижающих уровень глюкозы: натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин), продемонстрировали значительное снижение сердечно-сосудистых событий [7–9]	I	A
Глюкагоноподобный пептид 1 (агонист рецепторов) – лираглутид или семаглутид – рекомендуется у пациентов с диабетом и ХКС [10–12]	I	A
У бессимптомных взрослых пациентов (возраст > 40 лет) с сопутствующим диабетом функциональные визуализирующие методы или мультиспиральная компьютерная томоангиография могут рассматриваться для оценки сердечно-сосудистого риска [13–14]	II b	B

- **Таблица 3.** Рекомендации по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами и ХБП
 ● **Table 3.** Recommendations for chronic kidney diseases in chronic coronary syndromes

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Рекомендуется контролировать и снижать риск-факторы до целевых значений	I	A
Рекомендуется особое внимание обращать на выбор дозы лекарств с почечной экскрецией, применяемых при ХКС	I	C
Рекомендуется ограничить использование йодированных контрастных веществ у пациентов с выраженной ХПН для предотвращения возможного повреждения почек	I	B

вания на основе пола отсутствуют, а большая часть данных извлекается из метаанализа после испытаний у пациентов с острым коронарным синдромом. Снижение точности диагностических тестов у женщин с ИБС и другие факторы, которые приводят к дифференцированной оценке результатов диагностических методов или раннему лечению женщин с ишемией миокарда по сравнению с мужчинами, могут способствовать получению у них худших прогностических результатов [20, 21]. Это отчасти связано и с большей распространенностью существующих коморбидных заболеваний у женщин. Однако, имеются ли различия в смертности от ХКС у женщин по сравнению с мужчинами, остается не ясным. Стало понятно, что смертность от пола особенно очевидна у молодых пациентов и в возрасте менее 60 лет [22, 23]. По сравнению с мужчинами у женщин пожилого возраста отмечается большая частота смертности и больше осложнений после операций АКШ. Эстрогены в сочетании с прогестинном не рекомендуются для снижения риска коронарной болезни сердца у женщин в постменопаузе (табл. 4).

- **Таблица 4.** Рекомендации для женщин в постменопаузе при ХКС
 ● **Table 4.** Recommendations for postmenopausal women with chronic coronary syndromes

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не рекомендуется для снижения риска осложнений ХКС	Ш	C

ПАЦИЕНТЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХКС

Старение предрасполагает пациентов с высокой заболеваемостью и распространенностью ИБС как у мужчин, так и у женщин. Пожилые пациенты (возраст более 75 лет) часто имеют атипичные симптомы, которые могут скрывать правильный диагноз. Пожилые пациенты имеют наибольший риск смертности и заболеваемости, связанный с ХКС, который увеличивается из-за высокой распространенности сопутствующих заболеваний (например, гипертонии, сахарного диабета, ХБП) [24]. Лечение ХКС у пожилых людей сложное, с более высокой возможностью осложнений при консер-

вативной и инвазивной стратегиях, таких как кровотечение, почечная недостаточность и неврологические нарушения, которые требуют особого внимания [1, 25]. Эта группа пациентов обычно недостаточно лечится, недостаточно обследуется и диагностируется и поэтому мало представлена в клинических исследованиях. Помимо медикаментозного лечения ИБС, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа и других вирусов у пациентов с ХКС, особенно пожилого возраста. Рекомендуется психологическое консультирование для уменьшения симптомов депрессии у пациентов с ХКС. При коронарной ангиопластике рекомендуется использовать коронарные стенты с лекарственным покрытием вместо голометаллических. Рекомендуется применять радиальный доступ при инвазивных исследованиях (коронарография и др.) для предупреждения местных сосудистых осложнений и повышения эффективности лечения у лиц пожилого возраста (табл. 5) [23, 26].

ПАЦИЕНТЫ С РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Рефрактерная стенокардия относится к длительно сохраняющимся симптомам (≥ 3 мес.) из-за установленной обратимой ишемии при наличии обструктивного поражения коронарных артерий. Эта ишемия не может контролироваться путем наращивания медикаментозной терапии с применением фармакологических препаратов второго и третьего ряда, аортокоронарного шунтирования или коронарного стентирования при хроническом поражении (тотальная окклюзия) левой коронарной артерии. Заболеваемость растет при более выраженных формах ИБС, с множественными сопутствующими заболеваниями и старением населения. Качество жизни пациентов с рефрактерной стенокардией низкое, с частой госпитализацией и при высоком уровне использования необходимых ресурсов. Количество потенциальных вариантов лечения рефрактерной стенокардии растет (табл. 6). Однако уровень доказанности в их поддержку, безопасность и эффективность варьирует от несуществующего (в случаях трансмиокардиального лазерного применения) для перспективных рандомизированных клинических исследований с такими конечными точками, как тяжесть и частота стенокардии, а также качество жизни. Перечисленные показатели необходимы для оценки лечения наряду с показателями безопасности поддержания эффективности лечения. Испытания с поддельным дизайном желательны, т. к. значительный эффект плацебо

- **Таблица 5.** Рекомендации по ведению пожилых пациентов с хроническим коронарным синдромом
 ● **Table 5.** Recommendations for elderly patients with chronic coronary syndromes

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
У пожилых пациентов рекомендуется особое внимание уделять стоимости и побочным эффектам лекарств, их переносимости и передозировке	I	C
У пожилых пациентов при ангиопластике рекомендуется применение стентов с лекарственным покрытием [23, 26]	I	A
Рекомендуется лучевой доступ при коронарном стентировании у пожилых людей для уменьшения риска кровотечения в месте пункции артерии [27, 28]	I	B
Диагностику ХКС и реваскуляризацию миокарда рекомендуется проводить, основываясь на выраженности симптомов, степени ишемии миокарда, ожидаемой продолжительности жизни и сопутствующих заболеваниях	I	C

- **Таблица 6.** Рекомендации для лечения больных с рефрактерной стенокардией
 ● **Table 6.** Recommendations for treatment options for refractory angina

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Усиленная наружная контрпульсация может быть рассмотрена для уменьшения симптомов у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [24]	IIb	B
Устройство для сужения коронарного синуса (синус-редьюсер) может быть рассмотрено для уменьшения симптомов тяжелой стенокардии, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [26]	IIb	B
Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация не рекомендуется для пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению или после реваскуляризации [23]	IIIa	A
Стимуляция спинного мозга может быть рассмотрена для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [29]	IIb	B

является частью терапевтического эффекта. Пациентов с рефрактерной стенокардией лучше лечить в специализированных «клиниках стенокардии» с помощью многопрофильных стационаров и подготовленных специалистов.

Другие методы лечения: аутологичная клеточная терапия, мононуклеарный костный мозг, кроветворные клетки-предшественники, таргетная интраторакальная доставка стволовых клеток – практически не используются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «хронические коронарные синдромы», введенный Европейским обществом кардиологов в 2019 г., отражает динамический процесс, который может изме-

няться в течение всего периода заболевания, включая рост, стабилизацию, регресс, а также изменения в составе атеросклеротических бляшек или тромбозов в зависимости от образа жизни пациента, контроля факторов риска и медикаментозной терапии.

Следует подчеркнуть, что применение новых рекомендаций ЕОК-2019 не отменяет личной ответственности врачей при принятии адекватных точных решений в отношении состояния здоровья, течения и прогноза пациента, а также при обсуждении ситуации с пациентом и его лечащим врачом, когда это необходимо.

Поступила / Received: 11.06.2020
 Поступила после рецензирования / Revised: 20.07.2020
 Принята в печать / Accepted: 27.07.2020

Список литературы

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano Ch. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор). *Медицинский совет.* 2020;(4):30–36. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36.
3. Darby S., McGale P., Peto R., Granath F., Hall P., Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ.* 2003;326:256–257. doi: 10.1136/bmj.326.7383.256.
4. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(5):922–944. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276.
5. Shepherd J., Barter P., Carmera R., Deedwania P., Fruchart J.C., Haffner S. et al. Effect of lowering LDLcholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1220–1226. doi: 10.2337/dc05-2465.
6. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
7. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fittchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

8. Neil B, Perkovic V, Matthews D.R., Mahaffey K.W., Fulcher G., Erond N. et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):387–393. doi: 10.1111/dom.12829.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/nejmoa1611925.
10. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
11. Трегубенко Е.В., Климин А.С. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *Трудный пациент.* 2015;13(7):26–29. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/9040>.
12. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B., Granger C.B., Jones N.P. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
13. Kang S.H., Park G.M., Lee S.W., Yun S.C., Kim Y.U., Cho Y.R. et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(11):1292–1300. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.040.
14. Clerc O.F., Fuchs T.A., Stehli J., Benz D.C., Gräni C., Messerli M. et al. On-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):838–846. doi: 10.1093/ehjci/ehy014.
15. Lee J.M., Kang J., Lee E., Hwang D., Rhee T.M., Park J. et al. Chronic Kidney Disease in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era: Pooled Analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(20):2097–2109. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.051.
16. Fox C.S., Matsushita K., Woodward M., Bilo H.J., Chalmers J., Heerspink H.J.L. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
17. Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C., Johnson D.W., Perkovic V., Hegbrant J., Strippoli G.F. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
18. Kim E.S., Carrigan T.P., Menon V. Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):672–673. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.025.
19. Ricci B., Cenko E., Vasiljevic Z., Stankovic G., Kedev S., Kalpak O. et al. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007519. doi: 10.1161/JAHA.117.007519.
20. Cenko E., Yoon J., Kedev S., Stankovic G., Vasiljevic Z., Kriljanac G. et al. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age. *JAMA Intern Med.* 2018;178(5):632–639. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0514.
21. Oertelt-Prigione S., Seeland U., Kendel F., Rücke M., Flöel A., Gaissmaier W. et al. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women the BRFR study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med.* 2015;13:52. doi: 10.1186/s12916-015-0304-9.
22. Davis M., Diamond J., Montgomery D., Krishnan S., Eagle K., Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):648–655. doi: 10.1007/s00392-015-0827-2.
23. Briones E., Lacalle J.R., Marin-Leon I., Rueda J.R. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD003712. doi: 10.1002/14651858.CD003712.pub3.
24. Arora R.R., Chou T.M., Jain D., Fleishman B., Crawford L., McKierman T. et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Invest Med.* 2002;50(1):25–32. doi: 10.2310/6650.2002.33514.
25. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритм диагностики и лечения. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
26. Verheye S., Jolicœur E.M., Behan M.W., Pettersson T., Sainsbury P., Hill J. et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med.* 2015;372(6):519–527. doi: 10.1056/NEJMoa1402556.
27. Varenne O., Cook S., Sideris G., Kedev S., Guisset T., Carrié D. et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018;391(10115):41–50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7.
28. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrie D., Naber C. et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2038–2047. doi: 10.1056/NEJMoa1503945.
29. Zipes D.P., Svorkdal N., Berman O., Boortz-Marx R., Henry T. et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation.* 2012;15(6):550–559. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00452.x.

References

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano Ch. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Lupanov V.P. New 2019 ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes (review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):30–36. (In Russ.); doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36.
3. Darby S., McGale P., Peto R., Granath F., Hall P., Ekblom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ.* 2003;326:256–257. doi: 10.1136/bmj.326.7383.256.
4. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(5):922–944. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276.
5. Shepherd J., Barter P., Carmera R., Deedwania P., Fruchart J.C., Haffner S. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1220–1226. doi: 10.2337/dc05-2465.
6. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
7. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fittchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
8. Neil B., Perkovic V., Matthews D.R., Mahaffey K.W., Fulcher G., Erond N. et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):387–393. doi: 10.1111/dom.12829.
9. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/nejmoa1611925.
10. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
11. Tregubenko E.V., Klimkin A.S. Peculiarities of the course of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus 2 type. *Tudnyy patient = Difficult Patient.* 2015;13(7):26–29. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/9040>.
12. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B., Granger C.B., Jones N.P. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
13. Kang S.H., Park G.M., Lee S.W., Yun S.C., Kim Y.U., Cho Y.R. et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(11):1292–1300. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.040.
14. Clerc O.F., Fuchs T.A., Stehli J., Benz D.C., Gräni C., Messerli M. et al. On-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):838–846. doi: 10.1093/ehjci/ehy014.
15. Lee J.M., Kang J., Lee E., Hwang D., Rhee T.M., Park J. et al. Chronic Kidney Disease in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era: Pooled Analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(20):2097–2109. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.051.

16. Fox C.S., Matsushita K., Woodward M., Bilo H.J., Chalmers J., Heerspink H.J.L. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
17. Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C., Johnson D.W., Perkovic V., Hegbrant J., Strippoli G.F. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
18. Kim E.S., Carrigan T.P., Menon V. Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):672–673. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.025.
19. Ricci B., Cenko E., Vasiljevic Z., Stankovic G., Kedev S., Kalpak O. et al. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007519. doi: 10.1161/JAHA.117.007519.
20. Cenko E., Yoon J., Kedev S., Stankovic G., Vasiljevic Z., Krljanac G. et al. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):632–639. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0514.
21. Oertelt-Prigione S., Seeland U., Kendel F., Rütke M., Flöel A., Gaissmaier W. et al. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women the BRFR study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med*. 2015;13:52. doi: 10.1186/s12916-015-0304-9.
22. Davis M., Diamond J., Montgomery D., Krishnan S., Eagle K., Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(8):648–655. doi: 10.1007/s00392-015-0827-2.
23. Briones E., Lacalle J.R., Marin-Leon I., Rueda J.R. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD003712. doi: 10.1002/14651858.CD003712.pub3.
24. Arora R.R., Chou T.M., Jain D., Fleishman B., Crawford L., McKierman T. et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Invest Med*. 2002;50(1):25–32. doi: 10.2310/6650.2002.33514.
25. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostic and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
26. Verheye S., Jolicœur E.M., Behan M.W., Pettersson T., Sainsbury P., Hill J. et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*. 2015;372(6):519–527. doi: 10.1056/NEJMoa1402556.
27. Varenne O., Cook S., Sideris G., Kedev S., Guisset T., Carrié D. et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391(10115):41–50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7.
28. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrie D., Naber C. et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038–2047. doi: 10.1056/NEJMoa1503943.
29. Zipes D.P., Svorkdal N., Berman O., Boortz-Marx R., Henry T. et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation*. 2012;15(6):550–559. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00452.x.

Информация об авторе:

Лупанов Владимир Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; e-mail: lupanovvp@mail.ru

Information about the author:

Vladimir P. Lupanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Atherosclerosis Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lupanovvp@mail.ru