

CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №10, 2020

VOL. 22, No. 10, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Избыточная масса тела, метаболический синдром и течение COVID-19

Кардиологическая практика в «постковидном» мире

Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19

Неинвазивная вентиляция легких у пациента с новой коронавирусной инфекцией

Гипертрофическая кардиомиопатия у больных пожилого возраста

Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом в регионах России

Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии

Перспективы гиполипидемической терапии

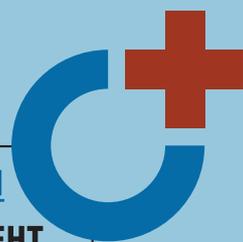
Контрастиндуцированное острое повреждение почек

Эндоваскулярное закрытие вторичного дефекта межпредсердной перегородки у больных старшего возраста

Кожные реакции на кардиологические препараты

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

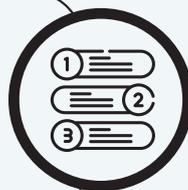
УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГИНЕКОЛОГИЯ
ПЕРВОСТОЛЬНИК

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА
ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM



Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.
Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Чазова Ирина Евгеньевна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2020, том 22, №10

Аронов Давид Меерович,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
профилактической медицины,
Москва, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии,
Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д.м.н., профессор, Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования,
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Тереценко Сергей Николаевич,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский
центр кардиологии,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева,
Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.
The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Irina E. Chazova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum 2020, Volume 22, No. 10

David M. Aronov,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Sergey A. Boytsov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva,
Evgeniia Aratova

Design and layout:

 Sergey Sirotin

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsyppin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

Избыточная масса тела, метаболический синдром и течение COVID-19 Интервью с Е.А. Трошиной	ИНТЕРВЬЮ 9
Кардиологическая практика в «постковидном» мире Интервью с А.В. Родионовым	ИНТЕРВЬЮ 12
Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19 М.В. Леонова	ОБЗОР 15
Клинический случай успешного применения неинвазивной вентиляции легких у пациента с новой коронавирусной инфекцией А.Ю. Литвин, Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, Т.А. Алексеева, О.А. Сивакова, Н.М. Данилов, Д.В. Певзнер, Л.О. Дулаев, И.Т. Зюряев, С.А. Гаман	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 23
Опыт применения профессионального тонометра для поточного скрининга артериального давления у пациентов в стационарных условиях В.Е. Валув, А.В. Бутенко	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 30
Трудности диагностики и варианты клинического течения гипертрофической кардиомиопатии у больных пожилого возраста Н.С. Крылова, М.Ю. Маслова, Н.Г. Потешкина, Е.А. Ковалевская, Г.Б. Селиванова	ОБЗОР 34
Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России А.В. Железнякова, О.К. Викулова, А.А. Серков, П.А. Алферова, М.В. Шестакова, И.И. Дедов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 39
Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II–IV функционального класса NYHA в Российской Федерации С.В. Недогода, С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, А.С. Саласюк, С.В. Виллевалде, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова, Е.А. Попова	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 45
Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов	ОБЗОР 52
Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы Е.В. Кудина, И.А. Самкова, В.Н. Ларина	ОБЗОР 55
Сердечная недостаточность и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца О.Ю. Миронова, О.А. Сивакова, А.Д. Деев, В.В. Фомин	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 61
Особенности эндоваскулярного закрытия вторичного дефекта межпредсердной перегородки у больных старшего возраста И.А. Ковальчук, И.Р. Рафаели, А.В. Азаров, С.П. Семитко, Д.Г. Иоселиани	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 64
Приверженность медикаментозной терапии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств Л.И. Гапон, Е.П. Самойлова, И.С. Бессонов, Е.П. Гулятьева, С.Г. Бердинских	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 69
Колебания уровня сывороточного креатинина и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца О.Ю. Миронова, В.В. Фомин	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 72
Роль калия и магния в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний А.В. Погожева	ОБЗОР 76
Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай З.А. Невозинская, А.Л. Пирузян, И.М. Корсунская	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 80
Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. Консенсус экспертов Российского кардиологического общества А.О. Конради, С.В. Недогода, А.О. Недошивин, Л.Г. Ратова, Р.А. Либис от имени рабочей группы	КОНСЕНСУС 83

Contents

	INTERVIEW	
Overweight, metabolic syndrome and the course of COVID-19 Interview with E.A. Troshina		9
	INTERVIEW	
Cardiological practice in the "postCOVID" world Interview with A.V. Rodionov		12
	REVIEW	
Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection Marina V. Leonova		15
	CLINICAL CASE	
Clinical case of successful use of non-invasive ventilation in a patient with a new coronavirus infection Aleksandr Yu. Litvin, Evgeniia M. Elfimova, Oksana O. Mikhailova, Tatiana A. Alekseeva, Olga A. Sivakova, Nikolai M. Danilov, Dmitrii V. Pevzner, Lavrentii O. Dulaev, Iliia T. Zyuryaev, Svetlana A. Gaman		23
	ORIGINAL ARTICLE	
Experience of using a professional tonometer for in-line blood pressure screening in patients in hospital Vladimir E. Valuev, Anton V. Butenko		30
	REVIEW	
Difficulties in diagnosis and variants of the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in elderly patients Natalia S. Krylova, Maria Yu. Maslova, Natalia G. Poteshkina, Elena A. Kovalevskaya, Galina B. Selivanova		34
	ORIGINAL ARTICLE	
Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia Anna V. Zheleznyakova, Olga K. Vikulova, Alexey A. Serkov, Polina A. Alferova, Marina V. Shestakova, Ivan I. Dedov		39
	ORIGINAL ARTICLE	
Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II–IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation Sergey V. Nedogoda, Sergey N. Tereshhenko, Igor V. Zhironov, Alla S. Salasyuk, Svetlana V. Villevalde, Irina N. Barykina, Viktoriia O. Lutova, Ekaterina A. Popova		45
	REVIEW	
Insulin resistance: focus on the pathogenesis of cardiomyopathy Veronika N. Shishkova, Anatolii I. Martynov		52
	REVIEW	
Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives Ekaterina V. Kudina, Irina A. Samkova, Vera N. Larina		55
	ORIGINAL ARTICLE	
Heart failure and contrast-induced acute kidney injury in patients with coronary artery disease Olga Iu. Mironova, Olga A. Sivakova, Aleksandr D. Deev, Viktor V. Fomin		61
	ORIGINAL ARTICLE	
Features of endovascular closure of secondary atrial septal defect in older patients Ilya A. Kovalchuk, Ionatan R. Rafaeli, Aleksey V. Azarov, Sergey P. Semitko, David G. Ioseliani		64
	ORIGINAL ARTICLE	
Adherence to drug therapy in patients with chronic coronary heart disease after percutaneous coronary interventions Liudmila I. Gapon, Elena P. Samoiloova, Ivan S. Bessonov, Elena P. Gulyaeva, Svetlana G. Berdinsky		69
	ORIGINAL ARTICLE	
Serum creatinine level changes and contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease Olga Iu. Mironova, Viktor V. Fomin		72
	REVIEW	
The role of potassium and magnesium for prevention and treatment of cardiovascular disease Alla V. Pogozheva		76
	CLINICAL CASE	
Skin reactions to cardiac drugs: a clinical case Zofiia A. Nevozinskaia, Anastas L. Piruzian, Irina M. Korsunskaja		80
	CONSENSUS	
Modern antihypertensive therapy: the possibilities of unique Russian fixed combination of ramipril and indapamid A.O. Konradi, S.V. Nedogoda, A.O. Nedoshivin, L.G. Ratova, R.A. Libis on behalf of the working group		83

Избыточная масса тела, метаболический синдром и течение COVID-19

Интервью с Е.А. Трошиной

Ключевые слова: избыточная масса тела, метаболический синдром, COVID-19, «цитокиновый шторм».

Для цитирования: Избыточная масса тела, метаболический синдром и течение COVID-19. Интервью с Е.А. Трошиной. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 9–11. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200296

Interview

Overweight, metabolic syndrome and the course of COVID-19

Interview with E.A. Troshina

Key words: overweight, metabolic syndrome, COVID-19, cytokine storm.

For citation: Overweight, metabolic syndrome and the course of COVID-19. Interview with E.A. Troshina. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 9–11. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200296

Интервью с членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, руководителем отдела терапевтической эндокринологии, заместителем директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России **Екатериной Анатольевной Трошиной**.



– Екатерина Анатольевна, предлагаю начать интервью с темы избыточной массы тела и ожирения. Какие характеристики жировой ткани делают ее потенциально опасной для здоровья? Бывает ли, на Ваш взгляд, здоровое ожирение? Может ли быть ожирение без метаболического синдрома (МС)?

– Эпидемия ожирения представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения в мире, например, в странах Европейского региона 1/2 взрослого населения и каждый 5-й ребенок имеют избыточную массу тела, а 1/3 из них страдают ожирением. Избыточная масса тела и ожирение играют значительную роль в развитии многих неинфекционных болезней, приводят к сокращению ожидаемой продолжительности жизни и оказывают неблагоприятное воздействие на качество жизни. Каждый год заболевания, связанные с избыточной массой тела, становятся причиной более 1 млн случаев смерти в странах Европы.

Ожирение сопряжено с высоким риском развития патологии сердечно-сосудистой системы. В последние годы эта связь рассматривается в рамках МС. Одним из ключевых компонентов МС является абдоминальное ожирение.

Доказано, что при отношении окружности талии к окружности бедер более 1,0 у мужчин и более 0,85 у женщин очень высок риск сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца, инсульта. Да, в литературе описан так называемый феномен «метаболически здорового ожирения», однако все авторы едины во мнении, что «метаболически здоровым» ожирение может быть очень недолгий период времени. Именно «стаж ожирения», длительность присутствия в организме человека большого массива висцерального жира играют ключевую роль в развитии ассоциированных осложнений, в первую очередь нарушений углеводного и липидного обмена, кардиальных расстройств.

Висцеральное ожирение чаще сочетается с такими состояниями, как артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа, дислипидемия, повышение тромбообразования, причем

такая комбинация является фатальной для ранней сердечно-сосудистой смерти. Доказано, что висцеральное ожирение характеризуется протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, а также состоянием хронического системного воспаления, что значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

С одной стороны, в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии имеет место повышение активности симпатoadренальной системы и сосудистого тонуса, что, в свою очередь, способствует росту активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Как результат – стимулируется липогенез, и липиды накапливаются в адипоцитах. Увеличение массы жировой ткани потенцирует системное действие тканевого ангиотензина II, что, в конечном итоге, нарушает микроциркуляцию, эластичность сосудистой стенки и приводит к ее гипертрофии, прогрессированию атеросклероза, росту сосудистого сопротивления, инициации АГ и развитию хронической сердечной недостаточности.

С другой стороны, секретируемые в жировой ткани лептин, адипонектин, цитокины (например, интерлейкин – ИЛ-1, 6), а также компоненты так называемой локальной РААС (лРААС) имеют важное патофизиологическое значение в развитии и течении ожирения, дислипидемии, АГ, инсулинорезистентности и СД 2-го типа. В жировой ткани лРААС представлена ангиотензиногеном, ренином, ангиотензином I и II, альдостероном, а также их рецепторами и дополнительными факторами внутриклеточной сигнализации. В жировой ткани выявлена экспрессия всех компонентов РААС и показано, что снижение массы тела может приводить к уменьшению активности как системной РААС, так и лРААС, что, в свою очередь, позитивно отражается на значениях среднесуточного артериального давления.

Для воспаления жировой ткани характерны клеточная инфильтрация, фиброз, нарушения микроциркуляции и секреции адипокинов, повышение в крови уровня различных неспецифических маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты и др.). Микроскопически определяется инфильтрация жировой ткани макрофагами, буквально окружающими гипертрофированные адипоциты. Процесс более выражен в висцеральной жировой ткани, нежели в подкожной, причем макрофаги могут составлять до 30–40% всех клеток жировой ткани.

– Чем объясняется ассоциация системного воспаления и ожирения?

– Несмотря на накопленные знания о патогенезе ассоциированных с ожирением метаболических расстройств, механизмы развития провоспалительного и прокоагулянтного

состояний при увеличении массы жировой ткани изучены недостаточно. Феномен воспаления, как сказано выше, протекает с инфильтрацией жировой ткани иммунокомпетентными клетками – лейкоцитами и макрофагами. Следует отметить, что макрофаги – это важнейшие элементы иммунитета. Функциями макрофагов являются фагоцитоз и микробицидное действие посредством кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов; презентация антигенов и активация лимфоцитов; высвобождение и стимуляция секреции цитокинов и др. В зависимости от биологической функции различают 2 типа макрофагов: макрофаги 1-го типа активации, или классически активированные макрофаги, и макрофаги 2-го типа активации, или альтернативно активированные макрофаги. Макрофаги 1-го типа активации стимулируются интерфероном γ или фактором некроза опухоли (ФНО) α в комбинации с компонентами микробов и, скорее всего, являются эффекторными клетками при Th1-иммунном ответе. После активации эти макрофаги усиливают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – MHC) II класса, продукцию NO, активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Альтернативно активированные макрофаги стимулируются преимущественно ИЛ-4 и глюкокортикоидами, не синтезируют NO и, таким образом, не могут уничтожить микроорганизмы, а их основная функция – индукция клеточного роста и формирование коллагена. Макрофаги 2-го типа активации стимулируются после распознавания комплекса иммуноглобулина G и лигандов TLR и продуцируют ИЛ-10, ФНО- α и ИЛ-6. Они обеспечивают синтез T-клетками ИЛ-4.

Цитокины и хемокины продуцируются, помимо макрофагов, адипоцитами, более того, в адипоцитах присутствуют собственные рецепторы, характерные для клеток иммунной системы, которые способны распознавать структуры различных микроорганизмов. Таким образом, жировая ткань, бесспорно, участвует, и участвует активно в иммунных реакциях организма.

Выделяют врожденный (или неспецифический) и приобретенный (или специфический) иммунитет. При первом контакте с патогеном защита организма вначале обеспечивается врожденной иммунной системой, включающей в себя, наряду с анатомическими барьерами (кожа и слизистые оболочки), эффекторными клетками, антимикробные пептиды, растворимые медиаторы и клеточные рецепторы, в том числе рецепторы семейства TLR (TLRs). В адипоцитах присутствуют практически все известные TLRs, причем TLR-4 представлен в жировой ткани в существенно больших количествах в сравнении с другими TLRs. TLRs состоят из домена с лейцин-богатыми повторами (LRR), который обеспечивает связывание лиганда и цитоплазматического домена – Toll/ИЛ-1-рецептор (TIR). После связывания с лигандами посредством сигнального пути TIR-содержащих протеинов инициируется процесс активации транскрипционных факторов, которые, в свою очередь, опять-таки индуцируют экспрессию генов воспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. В экспериментальных исследованиях было показано, что стимуляция TLR-4 изолированных адипоцитов повышала секрецию ИЛ-6 и ФНО- α .

– Есть ли статистические данные о том, что избыточная масса тела, МС способствуют инфицированию SARS-CoV-2? Если да, как это можно объяснить? Можно ли говорить о том, что МС негативно сказывается на противомикробном иммунитете?

– Всемирная федерация ожирения (World Obesity Federation – WOF) считает, что ожирение является как самостоятельным заболеванием, так и фактором риска для многих неинфекционных заболеваний (НИЗ). Люди с ранее существовавшими НИЗ оказываются более уязвимыми для зара-

жения COVID-19 и развития серьезных осложнений. Хотя люди с избыточной массой тела или ожирением не входят в группу повышенного риска заражения SARS-CoV-2 и развития COVID-19, однако ожирение является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов. Кроме того, люди с ожирением подвергаются гораздо более высокому риску осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19, чем те, кто имеет нормальную массу тела. Практически все клиники мира, работающие с пациентами с коронавирусной инфекцией (в том числе и мы) подтверждают этот факт.

Почему же это так? Одна из причин заключается в том, что ожирение само по себе приводит к нарушениям функции дыхательной системы, а именно: снижению объема легких, уменьшению диаметра бронхов и развитию резистентности их гладкой мускулатуры, гиперреактивности дыхательных путей. Бесспорно, лица с ожирением находятся в группе риска тяжелого и труднокурабельного течения COVID-19 и в силу коморбидности, и в силу сложности организации оказания помощи (маршрутизация, интубация, прочие реанимационные мероприятия, визуализирующие технологии – могут иметь ограничения). Простейшая (но крайне эффективная!) процедура – размещение пациента в положение «лежа на животе» на продолжительное время – может быть труднодостижимой при ожирении.

– Екатерина Анатольевна, как взаимосвязаны хронический воспалительный процесс при ожирении и «цитокиновый шторм», способствующий тяжелому течению COVID-19?

– Ожирение нарушает сбалансированную работу иммунной системы организма и запускает каскад воспалительных реакций, что негативно сказывается на возможности организма бороться с вирусом. Что происходит при «цитокиновом шторме»? Наблюдается активация процессов иммунного воспаления, приводящая к нарушению регуляции образования цитокинов, и, вслед за этим, – нарушению функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Цитокинов так много, что возрастает угроза развития крайне опасного и характерного для COVID-19 состояния – «шторма». Сам этот термин отражает внезапность и интенсивность процесса, последствия которого могут быть необратимы и привести к смерти.

С учетом того, что адипоциты способны вырабатывать цитокины, крайне важным является обсуждение концепции более тяжелого течения коронавирусной инфекции у лиц с ожирением. Напомним, что цитокины – это молекулы, обеспечивающие взаимодействие клеток между собой посредством системного действия цитокинов, поступающих в кровотоки:

- интракринного действия (внутриклеточное воздействие путем регуляции процессов в цитоплазме и/или ядре);
- аутокринного действия (воздействие на клетку через рецептор на поверхности клетки);
- интеркринного действия (межклеточное взаимодействие – паракринное, матрикринное, юкстакринное и эндокринное).

Цитокины имеют ограниченный период жизни, но широкий спектр функций: гемопоэз, клеточный рост и дифференцировка, ангиогенез, ремоделирование тканей, заживление ран, регуляция активности эффекторных клеток иммунной системы, что может стать причиной катастрофических последствий «цитокинового шторма» у пациента с ожирением.

Различают провоспалительные (например, ИЛ-1, 8, 12, интерферон γ , ФНО- α) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-10, семейство TGF- β , ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-37), а также обладающие двойными свойствами, например, ИЛ-6, который индуцирует острофазный ответ

совместно с ИЛ-1 и ФНО- α , участвует в дифференцировке В-клеток в плазмоциты и в усилении активности плазмоцитов, а также в процессах дифференцировки моноцитов и Т-клеток. Именно ИЛ-6 за счет реализации своего системного действия является ключевым игроком «цитокинового шторма» у пациентов с коронавирусной инфекцией. При ожирении, с учетом наличия депо жировой ткани, потенциально ответственной за синтез цитокинов, риск данного феномена усугубляется.

– Можно ли сказать, что основной причиной гибели пациентов с COVID-19 является «цитокиновый шторм»?

– Основной причиной гибели пациентов с COVID-19 является респираторный дистресс-синдром, в основе которого лежит «цитокиновый шторм». В ходе развертывания этого воспалительного феномена уровень цитокинов в периферической крови превышает их нормальную концентрацию в десятки, сотни и более раз, что сопровождается развитием своеобразной клинической картины: сильная головная боль, боли в поясничной области, мышечные боли. Подобные симптомы следует расценивать как предвестники «цитокинового шторма». Главная задача, стоящая перед врачами, – не позволить ему реализоваться и предотвратить повреждающее действие цитокинов на органы и системы. Для этого используется биологическая терапия (блокаторы ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ и др.). Она, в свою очередь, может вызывать побочные эффекты, которые могут быть усугублены возрастом больного, другими лекарствами, сопутствующими заболеваниями, в том числе ожирением и его осложнениями. Обязательно после введения биологических препаратов назначается антибиотикотерапия в разных комбинациях, проводится профилактика тромбообразования, выполняются в динамике электрокардиография, тщательный мониторинг лабораторных показателей.

– Екатерина Анатольевна, какие проявления МС способствуют утяжелению течения COVID-инфекции?

– Существует определенная доля пациентов, которые «ухудшаются», несмотря на своевременное лечение, таких около 5–10%. Безусловно, наличие эндокринной патологии не может не влиять на течение COVID-19, в первую очередь тогда, когда эндокринное заболевание не компенсировано или имеет осложнения. Очень наглядно это прослеживается у людей с ожирением, СД и его осложнениями – синдромом диабетической стопы, «диабетическим сердцем», патологией почек и печени. Практически все компоненты МС будут утяжелять течение COVID-19 и утяжеляться на его фоне. Коморбидность, так свойственная лицам с ожирением, будет ведущим фактором риска смерти у этих больных.

– Екатерина Анатольевна, под нужды больных COVID-19 в период пандемии был отдан корпус из состава НМИЦ эндокринологии, и Вы работали в «красной» зоне. Как себя ведут хронические заболевания на фоне COVID-инфекции?

– Я возглавляла линейное отделение Центра COVID-19 для пациентов со средней тяжестью заболевания. Могу сказать о том, что наличие хронических сопутствующих заболеваний (АГ, СД, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром альвеолярной гиповентиляции и апноэ, заболевания вен нижних конечностей и т.д.) практически всегда сопровождает ожирение. Именно поэтому у коморбидных пациентов имеют место повышенные риски развития острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболических осложнений на фоне повышенного

уровня D-димера, иммунного воспаления (ИЛ-6) и +/--гипоальбуминемии. Как, собственно, COVID-19, так и ожирение способствуют развитию легочной эмболии. Риски же пролежней и присоединения вторичной инфекции у людей с ожирением очевидны и, бесспорно, в случае их реализации утяжеляют течение COVID-19.

По нашим наблюдениям, вероятность более тяжелого течения отмечена у лиц с СД, и именно к этим больным в основном привлечено внимание эндокринологов всего мира в пандемию. До 20% всех погибших от коронавирусной инфекции – пациенты с СД 2-го типа. До 75% всех пациентов с СД 2-го типа – это люди с ожирением. Вывод прост: профилактика диабета 2-го типа, а такой профилактикой является лечение ожирения. Если человечеству предстоит жить с коронавирусом, то в интересах человечества – проводить профилактику ожирения, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

– Что, по Вашему наблюдению и по литературным данным, способствует выздоровлению пациентов с COVID-19?

– Выздоровление пациентов с COVID-19 на 50% зависит от своевременности начала лечения, существует правило «дня болезни». Если начать терапию не позднее 5-го дня заболевания, можно избежать серьезных осложнений. Тем не менее даже при своевременном назначении лечения нужно понимать, что чем больше коморбидность, чем старше пациент, чем больше его масса тела – тем вероятнее переход в более тяжелую фазу заболевания.

В связи с темой выздоровления пациентов COVID-19 нельзя не упомянуть тему остаточных явлений. Нам до настоящего момента не вполне понятно, какие остаточные явления ожидают пациентов, перенесших процесс в той или иной форме, в том числе как скажется на состоянии эндокринной системы и сама инфекция, и те терапевтические шаги, которые предпринимались для спасения больных. В контексте же обсуждаемой проблемы – ожирения – очевидно, что отсроченные негативные последствия коронавирусной инфекции не заставят себя ждать, вопрос лишь во времени их возникновения. Например, до 15% госпитализированных пациентов с COVID-19 демонстрировали впервые в жизни выявленное повышение гликированного гемоглобина. Как это явление можно интерпретировать? Предлагаются разные теории, высказываются мысли о повышенном риске развития стойких нарушений углеводного обмена у таких пациентов, связанных с некими альтернативными механизмами, которые реализуются вследствие непосредственно эффектов вируса. Очевидно, что если у этих людей присутствует еще и ожирение – то «наслоение» механизмов, ответственных за развитие СД, неизбежно. Таким образом, лечение ожирения вновь выходит на первый план в качестве профилактики нарушений углеводного обмена. Напрашивается вывод о том, что лечение ожирения в принципе должно стать более агрессивным, с ранним назначением медикаментозных препаратов на фоне диетотерапии и расширения физической активности.

– На Ваш взгляд, после создания SARS-CoV-2-вакцины должны ли вакцинироваться все пациенты, составляющие группу риска по тяжелому течению COVID-19?

– Безусловно. Я уверена, что создание эффективной и безопасной вакцины станет спасением многих жизней.

– Екатерина Анатольевна, благодарим Вас за интервью.

Кардиологическая практика в «постковидном» мире

Интервью с А.В. Родионовым.

Ключевые слова: COVID-19, курение, обучение пациентов, антитромботические препараты, антикоагулянты.

Для цитирования: Кардиологическая практика в «постковидном» мире. Интервью с А.В. Родионовым. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 12–14. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200318

Interview

Cardiological practice in the "postCOVID" world

Interview with A.V. Rodionov

Key words: COVID-19, smoking, patient education, antithrombotic drugs, anticoagulants.

For citation: Cardiological practice in the "postCOVID" world. Interview with A.V. Rodionov. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 12–14. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200318

Интервью с кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) **Антоном Владимировичем Родионовым.**



– Антон Владимирович, сейчас многие говорят, что после COVID-19 мир уже не будет прежним. Как Вы думаете, изменится ли что-то принципиально в клинической медицине?

– Действительно, COVID-19 останется в нашей памяти надолго. Это незабываемый опыт, особенно для тех, кто непосредственно поработал с больными. В последние десятилетия мы жили очень размеренной профессиональной жизнью – каждый год ожидаемо появлялись десятки новых красивых исследований, очередному препарату удавалось на 15% снизить относительные риски, звучали бурные аплодисменты, обновлялись рекомендации... И вдруг бесклеточная РНК-содержащая частица размером 0,1 микрона нарушает все законы медицины разом. Мы вдруг ощущаем собственное бессилие в области эпидемиологии, респираторной медицины, антимикробной фармакотерапии. Чем больше пациентов проходят через твои руки, тем больше появляется вопросов. Чем увереннее что-то утверждаешь, тем большее разочарование. Посмотрите, как за несколько месяцев диаметрально изменились взгляды на применение антибиотиков, противовирусных препаратов, гормонов, антикоагулянтов. Практически все противовирусные препараты, на которых возлагали большие надежды, потерпели фиаско, напротив, первоначально «запрещенные» гормоны и антикоагулянты оказались чуть ли не спасителями человечества.

Многие поспешили заявить о бессилии «доказательной медицины», не дающей единственно правильный ответ на вопрос в новой неясной ситуации. Однако доказательная медицина – это не про «решение с колес», это про необходимость обосновывать и доказывать свое решение. На мой взгляд, история коронавирусной фармакотерапии – это как раз очень крупный камень в стройное здание доказательной медицины: ничего нельзя принимать на веру на эмоциях, исходя из небольшого опыта.

Если говорить о перспективах планетарного масштаба, я ожидаю возрождения эпидемиологии и инфекционной медицины в России. Долгое время эти специальности были «на отшибе» и финансировались по остаточному принципу – достаточно посмотреть на состояние инфекционных больниц в регионах. Думаю, что история с COVID-19 станет отправной точкой для подготовки современных молодых кадров по этим направлениям.

– Должно ли произошедшее подстегнуть изучение лекарственных препаратов по новым показаниям, упростить процедуры одобрения (так, например, в США есть процедура fast track для жизненно важных препаратов, в отличие от Европейского союза и России)?

– Упростить – возможно, но не за счет безопасности пациентов! Не надо забывать, что один из двух ключевых постулатов медицины – non posere (не навреди). Изучать препараты по новым показаниям можно и нужно, сокращать бюрократические проволочки просто необходимо, но нельзя жертвовать качественными клиническими исследованиями. Достаточно взглянуть на раскол в медицинском сообществе в связи с регистрацией российской антиковидной вакцины. Я от всей души приветствую создание этого препарата, но прежде чем вводить его себе и рекомендовать своим пациентам, я хочу ознакомиться с результатами III фазы клинических исследований. Не должна телега бежать впереди лошади. История фармакологии пестрит трагическими страницами, когда безопасность пациентов приносили в жертву политическим или финансовым интересам.

– COVID-19 и курение. Существующие данные противоречивы, высказано мнение о якобы профилактической роли курения, в то же время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своих бюллетенях указывает на увеличение риска тяжелого течения и смерти. Есть ли у Вас данные по этому поводу?

– Это удивительно живучий тезис, рожденный в китайских наблюдательных исследованиях «первой волны», опубликованных в низкорейтинговых журналах. Мне всегда интересно, к чему дальше хочет призвать человек, который об этом всерьез рассказывает. Начать курить для профилактики COVID-19? Не бросать курить для того, чтобы уберечь себя от болезни?

Как известно, сигарета – это единственное легально продаваемое изделие, которое убивает по своему прямому назначению. Пересказывать банальности о легочных, сердечно-сосудистых и онкологических осложнениях курения как-то даже неприлично. Среди госпитализированных пациентов курящих немало, только почему-то с сатурацией ниже 90% и кислородными канюлями в носу курить многим не хотелось. Так что мне в этом вопросе ближе позиция ВОЗ,

– В процессе терапии среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 используются антитромботические препараты. Выработаны ли на данный момент какие-то финальные схемы терапии?

– Очевидно, что слово «финальный» в отношении COVID-19 лучше пока не употреблять. Абсолютно все рекомендации, будь то российские или зарубежные, носят статус временных и постоянно корректируются.

Действительно, в процессе наблюдения за пациентами с COVID-19 в мире отмечено, что у многих возникают немотивированные тромботические и тромбоэмболические осложнения, в отдельных случаях в дебюте заболевания развивался инсульт или тромбоз другой локализации. В дальнейшем оказалось, что в патогенезе заболевания важную роль играет специфическая коагулопатия, у некоторых пациентов – развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Соответственно, для лечения предложено использовать антикоагулянтную терапию. В наблюдательных исследованиях эта тактика продемонстрировала свою эффективность, что важно, при очень приемлемой безопасности.

Сейчас большинство рекомендаций поддерживают идею о назначении как минимум профилактических доз антикоагулянтов всем госпитализированным пациентам, а у больных высокого риска – лечебных доз. Что касается препаратов, то в большинстве рекомендаций и локальных протоколов фигурируют низкомолекулярные гепарины. К сожалению, данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) у пациентов с COVID-19 не получено, однако некоторые клиники рекомендуют их использование off-label (вне зарегистрированных показаний).

– Новые прямые антикоагулянты уже прочно вошли в практику ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и венозной тромбоэмболией, доказав свою эффективность и безопасность, не вытеснили «старые» антикоагулянты – гепарины и антагонисты витамина К из иных сфер применения. Как Вы думаете, надо ли продолжать программы исследования в других направлениях?

– Я был бы рад красивому исследованию ППОАК при COVID-19, пока тема не утратила свою актуальность. Впрочем, думаю, что полностью вытеснить гепарины и варфарин не получится. У любого инструмента есть свое предназначение, пусть даже узкое и специфичное. Возможно, альтернативу антагонистам витамина К у больных с механическими протезами клапанов когда-нибудь удастся найти, но это отдаленная перспектива для нового поколения препаратов.

Что касается применения ППОАК при хронической патологии, то сейчас важно уточнить особенности их использования у коморбидных пациентов, нуждающихся в комбинированной антитромботической терапии, а также при тяжелой хронической болезни почек. Впрочем, важные шаги в этом направлении уже делаются.

– Пациент с ФП, длительно принимающий антикоагулянты. На что надо обратить основное внимание в условиях вынужденной изоляции, снижения физической активности?

– Прежде всего, на приверженность лечению. ППОАК просты в использовании и, как правило, не требуют самоконтроля и коррекции дозировки, поэтому независимо от

образа жизни, физической активности, соблюдения карантина важно, чтобы пациенты принимали эти препараты в назначенной дозе.

Впрочем, не надо забывать о плановой оценке показателей гемоглобина и креатинина, которая все же необходима некоторым пациентам для того, чтобы не пропустить геморрагические осложнения или вовремя скорректировать дозу препарата.

– Эффективность или безопасность – это основная дилемма при назначении антикоагулянтов; как бы Вы ее решили с учетом Вашего клинического опыта?

– Антикоагулянты – это препараты, работа с которыми никогда нельзя апеллировать к опыту. Опыт в данном случае – главный источник систематической ошибки. Действительно, коллеги, обсуждая в ординаторской свою практику, очень любят использовать в отношении лекарств словосочетание «мне нравится...». Однако же ни один врач не сможет набрать в своей практике сколько-нибудь значимую статистику осложнений и «конечных точек» эффективности, еще и сбалансированных по критериям включения.

Так что в отношении эффективности и безопасности ППОАК остается ориентироваться только на клинические исследования и метаанализы. На сегодняшний день все имеющиеся данные, а это ключевые исследования III фазы, регистры реальной клинической практики и метаанализы исследований склоняют чашу весов к назначению апиксабана. Тем, кто хочет подробнее изучить этот вопрос, я предлагаю познакомиться с результатами исследования NAXOS, которые в этом году опубликованы в журнале Stroke. Это данные реальной клинической практики, в которой апиксабан превосходил по эффективности варфарин, сопоставим с дабигатраном и ривароксабаном, но при этом превосходил по безопасности все перечисленные антикоагулянты.

– Как Вы считаете, что влияет на соблюдение пациентом режима приема антикоагулянта, предписанного врачом, насколько важна стоимость лечения?

– Первое и главное условие хорошей приверженности: пациент должен понимать цель приема препарата. Назначая антикоагулянт больному с ФП, я обязательно говорю: «Это главный препарат в вашей схеме лечения, который в буквальном смысле привязывает вас к жизни. Если в какой-то момент вы захотите самостоятельно нарушить схему лечения, никогда не делайте это за счет антикоагулянта». Далее следует рисование схемы большого круга кровообращения с художественным изображением тромба в левом предсердии и его миграции в головной мозг.

Все остальное вторично, хотя тоже важно – и кратность приема, и стоимость терапии, и, конечно, переносимость лечения. Кстати, если говорить о стоимости лечения, очень важно избавить пациента от неоправданной полипрагматии. Отмена ненужных препаратов («сосудистых», биологически активных добавок, «-протекторов» и т.д.) может существенно снизить материальное бремя болезни.

– Антон Владимирович, благодарим Вас за интервью.

Интервью опубликовано при поддержке компании Пфайзер. Мнение интервьюированного может не совпадать с мнением компании Пфайзер.

Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

[✉]anti23@mail.ru

Аннотация

Кардиотоксичность аминохинолинов заключается в удлинении интервала *QT* и развитии жизнеугрожающей желудочковой аритмии torsade de pointes. Представлен научный обзор исследований и метаанализов по изучению частоты встречаемости и рисков кардиотоксичности аминохинолинов (хлорохина и гидроксихлорохина). Механизм развития синдрома *QT* на фоне применения аминохинолинов связан с ингибированием гена *hERG* открытых калиевых каналов 1A и 1A/1B, участвующих в процессе реполяризации, а также ингибированием калиевых, кальциевых и If-каналов сердца, что приводит к нарушению проводимости и брадикардии. В 3 систематических обзорах данных (1962–2018 гг.) по анализу кардиотоксических побочных эффектов хлорохина, гидроксихлорохина, мефлохина при лечении малярии и заболеваний соединительной ткани выявлены единичные случаи смерти в результате удлинения интервала *QT*/аритмии TdP, однако данных по частоте выявления удлинения интервала *QT* было недостаточно. В условиях чрезвычайной ситуации пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 аминохинолины репрофилированы Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, Food and Drug Administration – FDA (repurposing) для лечения тяжелой формы острого респираторного синдрома у госпитализированных пациентов. Препараты хлорохин и гидроксихлорохин предназначались для приема короткими курсами с мониторингом контроля интервала *QT*. Однако уже первые результаты клинических исследований выявили повышение риска госпитальной смертности пациентов с COVID-19. В первом систематическом обзоре исследований при COVID-19 (14 клинических исследований, n=1515) установлены клинически значимое удлинение интервала *QT* ($QT \geq 500$ мс или изменение более 60 мс) у 10% пациентов, получавших хлорохин/гидроксихлорохин, и единичные случаи аритмии со смертельным исходом. В последующих исследованиях выявлено, что частота случаев удлинения интервала *QT* на фоне применения хлорохина/гидроксихлорохина составляет от 10 до 23%, при этом зарегистрированы единичные случаи желудочковой аритмии TdP, но существенное увеличение смертности (относительный риск – ОР 1,3–1,50) и внезапной остановки сердца (ОР 1,91), особенно в комбинации с азитромицином (ОР>2,0). FDA и Всемирная организация здравоохранения ограничили применение препаратов при COVID-19. Перспективы дальнейшего лечения инфекции COVID-19 связаны с препаратами ремдесивир и фавипиравир.

Ключевые слова: COVID-19, хлорохин, гидроксихлорохин, удлинение *QT*, аритмия.

Для цитирования: Леонова М.В. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 15–21. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200270

Review

Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Russia

[✉]anti23@mail.ru

Abstract

The cardiotoxicity of aminoquinolines presents as *QT* interval prolongation and life-threatening ventricular arrhythmia, torsade de pointes (TdP). A scientific review of studies and meta-analyses on the rate and risk of cardiotoxicity of aminoquinolines (chloroquine and hydroxychloroquine) is presented. The mechanism of development of *QT* syndrome during the use of aminoquinolines is associated with inhibition of the *hERG* gene open potassium channels 1A and 1A/1B, which are involved in the repolarization process, as well as inhibition of potassium, calcium and If-channels of the heart, which leads to an impaired conduction and bradycardia. In 3 systematic review of data (1962–2018) of analysis of cardiotoxic side effects of chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine in the treatment of malaria and connective tissue diseases, isolated cases of death due to *QT* interval prolongation/TdP arrhythmia were revealed, however, data on the rate of detecting *QT* interval prolongation was not enough. In the face of the COVID-19 novel coronavirus pandemic emergency, aminoquinolines are being repurposed by the Food and Drug Administration – FDA (repurposing) to treat severe acute respiratory syndrome in hospitalized patients. Chloroquine and hydroxychloroquine were intended to be administered in short courses with *QT* monitoring. However, the first data of clinical trials have revealed an increased risk for hospital mortality in patients with COVID-19. In the first systematic review of studies in COVID-19 (14 clinical trials, n=1515), a clinically significant *QT* interval prolongation ($QT \geq 500$ ms or change of more than 60 ms) in 10% of patients receiving chloroquine/hydroxychloroquine, and isolated cases of fatal arrhythmia was revealed. Subsequent studies showed that the incidence of *QT* interval prolongation during the use of chloroquine/hydroxychloroquine ranges from 10 to 23%, with isolated cases of ventricular arrhythmia TdP, but there is a significant increase in mortality (relative risk – RR 1.3–1.50) and sudden cardiac arrest (RR 1.91), especially in combination with azithromycin (RR>2.0). The FDA and the World Health Organization have limited the use of drugs for COVID-19. Perspectives for further treatment of COVID-19 infection are associated with remdesivir and favipiravir.

Key words: COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine, *QT* prolongation, arrhythmia.

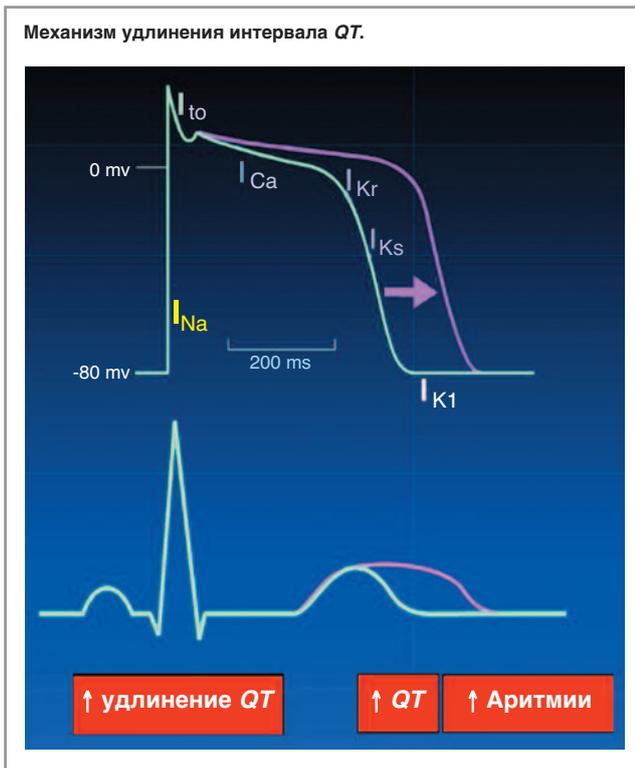
For citation: Leonova M.V. Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 15–21. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200270

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 12.03.2020 официально объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая продолжается по настоящее время, включает более 23 млн заболевших и более 800 тыс. смертей. Несмотря на то, что у большинства пациентов наблюдаются легкие симптомы, небольшая часть (около 20%) лиц могут иметь тяжелое и критическое течение. Тяжелый острый респираторный синдром при COVID-19 потребовал быстрого поиска инновационного лечения.

Помимо симптомов, подобных острой респираторной вирусной инфекции и гриппу, к настоящему времени уже описан патогенез COVID-19, связанный с поражением сер-

дечно-сосудистой системы. Прежде всего нашли подтверждение развитие коагулопатий и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с тромботическими осложнениями различной локализации, что ассоциируют с непосредственным поражением коронариумом эндотелия сосудистой стенки. Кроме того, описаны случаи острого повреждения сердца у госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухани (Китай), которые включали травму сердца (7,2%), шок (8,7%) и аритмию (16,7%) [1].

Уже с начала вспышки новой коронавирусной инфекции Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, Food and Drug Administration (FDA) выдало экстрен-



ное разрешение на временное использование в чрезвычайных ситуациях в лечении тяжелой формы острого респираторного синдрома госпитализированных пациентов с COVID-19 в отношении нескольких препаратов, перепрофилированных (repurposing) для новой инфекции [2]. К ним относятся хлорохин и гидроксихлорохин, эффективность которых против SARS-CoV-2 продемонстрирована в исследовании *in vitro* [3, 4]. Изначально препараты разработаны в период Второй мировой войны и одобрены FDA для лечения и профилактики малярии; в последующем нашли применение в терапии некоторых аутоиммунных состояний, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит у взрослых. Эти препараты разработаны до современных программ наблюдения за безопасностью лекарственных средств, несмотря на то, что они могут вызывать синдром удлинения интервала QT и желудочковую аритмию. Удлинение интервала QT является чувствительным, но не специфическим маркером риска развития желудочковой аритмии torsade de pointes (аритмии TdP) – потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии. В соответствии с позицией ВОЗ абсолютное значение интервала QT > 500 мс или его удлинение на > 60 мс представляет опасность [5].

Механизмы кардиотоксичности производных аминохинолина

Эффекты влияния хлорохина и гидроксихлорохина на электрофизиологические свойства сердца стали известны десятилетия назад. Клинически они могут увеличивать интервал QT, отражающий продолжительность потенциала действия и потенциально приводящий к развитию желудочковой аритмии типа torsades de pointes. Изучение механизмов такого эффекта показало, что хлорохин, как и другие хинолины, является ингибитором гена hERG открытых калиевых каналов 1A и 1A/1B, которые обеспечивают калиевый ток и участвуют в процессе реполяризации; хлорохин связывается непосредственно с порой канала. Блокада калиевых каналов является основной причиной развития синдрома удлиненного интервала QT (см. рисунок), вызванного лекарственными средствами группы хинолинов. Хлорохин может также связываться с натриевыми и кальциевыми каналами сердца, что потенциально приводит к расширению комплекса QRS и нарушению про-

водимости [6]. Гидроксихлорохин также способен взаимодействовать и ингибировать калиевые и кальциевые каналы сердца, If-каналы, что приводит к брадикардическому эффекту и нарушению проводимости [7]. В недавнем обзоре сердечных осложнений, связанных с длительным употреблением хлорохина или гидроксихлорохина, кардиологические расстройства проводимости и сердечная недостаточность были наиболее распространенными данными [6]. Серьезной проблемой представляется и большая длительность персистенции кардиотоксического побочного действия хлорохина и гидроксихлорохина, что определяется активными метаболитами с большими периодами полувыведения (более 1 мес). Кроме того, хлорохин имеет узкое терапевтическое окно, что также способствует случаям передозировки, приводящей к смерти от гемодинамического коллапса или желудочковых аритмий.

Другим неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектом хлорохина и гидроксихлорохина является кардиомиопатия, в том числе подтвержденная эндомикардиальной биопсией. Оба препарата могут индуцировать кардиотоксичность путем ингибирования лизосомальных ферментов в кардиомиоцитах, включая α -галактозидазу А, β -галактозидазу и арилсульфатазу [6, 8]. На ультраструктурном уровне кардиотоксичность гидроксихлорохина связана с внутриклеточным накоплением миелина и образованием криволинейных тел. Эта кардиомиопатия связана с бивентрикулярной концентрической гипертрофией и развитием диастолической дисфункции [6].

Кардиотоксичность производных аминохинолина при лечении малярии и заболеваний соединительной ткани

В ранних исследованиях частота и спектр неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов хлорохина и гидроксихлорохина недостаточно хорошо описаны, так как в давних исследованиях систематически не собрана информация о безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы. В 2018 г. опубликованы 3 систематических обзора исследований по анализу кардиотоксических побочных эффектов хлорохина/гидроксихлорохина, а также мефлохина, один из обзоров выполнен экспертами ВОЗ.

Первый систематический анализ исследований (период с 1982 по 2016 г.) посвящен клиническим и электрокардиографическим сердечно-сосудистым побочным эффектам группы аминохинолинов, в том числе хлорохина и мефлохина, которые применялись в качестве противомалярийных препаратов [9]. Для мефлохина и хлорохина включено в анализ 45 (n=7874) и 17 (n=1207) публикаций соответственно, и только в 1/2 случаев имелись данные ЭКГ. Обращает внимание молодой возраст пациентов – в среднем около 20 лет. Основной акцент делал на удлинение QT и связанную с ним аритмическую кардиотоксичность. Анализ данных ЭКГ не выявил случаев желудочковой аритмии TdP, тахикардии или фибрилляции желудочков. Вследствие неоднородности методологии ЭКГ и малого количества данных невозможно провести количественный анализ частоты случаев удлинения интервала QT. Описаны другие, в основном незначительные нарушения ЭКГ, наиболее распространенные из которых брадикардия (3,9% для мефлохина), атриовентрикулярная блокада 1-й степени (0,2% для мефлохина).

В другом систематическом обзоре 86 публикаций (период с 1962 по 2017 г.) случаев или серии случаев, в которых применялись хлорохин/гидроксихлорохин для лечения заболеваний соединительной ткани, сообщено о кардиотоксичности у 127 пациентов, из них 65,4% женщины [6]. Большинство пациентов получали хлорохин (58,3%), остальные – гидроксихлорохин (39,4%) или оба препарата последовательно. По шкале Наранжо случаи кардиотоксичности оценены как вероятные в 30% и возможные в 54% в

Таблица 1. Данные об аритмогенном эффекте коротких курсов хлорохина и гидроксихлорохина в ранних небольших исследованиях при COVID-19 (опубликованные до 17.04.2020)

Характеристика исследования	Число больных	Средний возраст	Лечение	Результаты
Рандомизированное клиническое исследование [12]	81	51,1	Хлорохин – высокая и низкая доза	Удлинение QT>500 мс – 18,9% против 11,1%; 2 пациента в группе с высокой дозой имели желудочковую тахикардию и смертельный исход
Когортное [13]	84	59	Гидроксихлорохин 600 мг/сут; 20% азитромицин	Прирост $\Delta QT > 60$ мс у 7 (10%) пациентов, из них у 1 пациента удлинение QT>500 мс; у 1 пациента – атриовентрикулярная блокада 1-й степени
Когортное [14]	84	63	Гидроксихлорохин + азитромицин	Удлинение QT от 435 ± 24 до 463 ± 32 мс; у 12% прирост $\Delta QT > 60$ мс, у 11% удлинение QT>500 мс
Серия случаев [15]	11	58,7	Гидроксихлорохин 600 мг/сут + азитромицин	Удлинение QT с 405 до 460–470 мс у 1 пациента
Клиническое исследование [16]	13	68	Гидроксихлорохин	Удлинение QT>500 мс у 2 пациентов
Рандомизированное клиническое исследование [17]	70	48	Гидроксихлорохин	Нет изменения QT

связи с применением хлорохина/гидроксихлорохина. Анализ показал, что большинство пациентов с недифференцированной кардиотоксичностью получали лечение в высокой кумулятивной дозе (в среднем 1235 г для гидроксихлорохина и 803 г для хлорохина) и в течение длительного времени (в среднем 7 лет). Наиболее частыми проявлениями кардиотоксичности хлорохина/гидроксихлорохина были нарушения проводимости (85% случаев), менее часто встречались гипертрофия (22%) и гипокинез левого желудочка (9,4%), сердечная недостаточность (26,8%), легочная артериальная гипертензия (3,9%) и клапанная дисфункция (7,1%). Вместе с тем точная частота развития синдрома удлинения интервала QT не установлена. Лишь у 1 пациента с исходно нормальной ЭКГ через 1 год лечения гидроксихлорохином (общая кумулятивная доза составила 65 г) наблюдались удлинение интервала QT и развитие желудочковой аритмии TdP. Анализ тяжести сердечно-сосудистых побочных эффектов хлорохина/гидроксихлорохина показал, что у 61% пациентов потребовалась отмена препаратов, из них только в 45% побочные эффекты купировались, у остальных пациентов отмечались тяжелые проявления кардиотоксичности с неблагоприятным прогрессированием и необратимым повреждением (в 10,3% потребовалась имплантация водителя ритма), смертельными исходами (30,8%) или пересадкой сердца (2,6%) [6].

По аналитическим данным экспертов ВОЗ (WHO Evidence Review Group, 2018) по кардиотоксичности противомалярийных препаратов случаев лекарстваассоциированной внезапной смерти в клинических исследованиях для хлорохина (n=23 773) и мефлохина (n=6606) не зафиксировано [5]. По сообщениям в системе фармаконадзора из 40 случаев внезапной смерти и/или смерти в результате удлинения интервала QT/аритмии TdP при применении противомалярийных препаратов 6 случаев относились к хлорохину, 6 – к мефлохину и 5 – к гидроксихлорохину, причем в большинстве из них гидроксихлорохин назначался для лечения заболеваний соединительной ткани. Данные по электрокардиографическому удлинению интервала PQ получено крайне мало, но отмечены случаи для хлорохина; для мефлохина – случаи синусовой брадикардии. Возможным объяснением столь редкого выявления случаев развития удлинения интервала PQ в ходе лечения хинолинами является тот факт, что острая малярия имеет значительное влияние на укорочение интервала QT и его нормализацию в первые 3 дня лечения, что совпадает с пиковыми концентрациями препаратов [5].

Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении COVID-19

В настоящее время хлорохин и гидроксихлорохин широко используются в качестве варианта этиотропного лечения

COVID-19, что создает повышенный риск развития аритмии TdP и внезапной смерти, ухудшает течение и прогноз коронавирусного заболевания. Режимы дозирования препаратов варьируют и обычно составляют 400–1200 мг/сут гидроксихлорохина и 450–900 мг/сут хлорохина курсом 5 дней. Однако в настоящее время ввиду высокого риска кардиотоксичности их применение рекомендуется только в рамках клинических исследований (сила рекомендации А, уровень доказательности II) и без комбинации с азитромицином (сила рекомендации А, уровень доказательности III) [10].

На сегодняшний день лишь в нескольких клинических исследованиях, в которых изучались хлорохин и гидроксихлорохин для лечения COVID-19, сообщалось о сердечно-сосудистой безопасности этих препаратов. В первый систематический обзор (до 17.04.2020) аритмогенного эффекта коротких курсов хлорохина или гидроксихлорохина включены 2 группы исследований – с не-COVID-19 (преимущественно с малярией) и с COVID-19 [11]. Изучался риск удлинения интервала QT, аритмии TdP, желудочковой аритмии и внезапной смерти при кратковременном применении хлорохина и гидроксихлорохина. В группу по лечению COVID-19 включено 14 исследований (n=1515). Электрокардиографические данные по интервалу QT у пациентов с COVID-19 представлены в 6 исследованиях (n=318) и примерно у 10% пациентов, получавших хлорохин/гидроксихлорохин, развилось удлинение интервала QT ($QT \geq 500$ мс или изменение более 60 мс); табл. 1 [12–17]. В 9 исследованиях (n=1491) по COVID-19, в которых оценивались клинические исходы пациентов, отмечены единичные случаи развития аритмии. Во включенном в систематический обзор рандомизированном двойном слепом дозозависимом исследовании фазы IIb оценивались 2 схемы приема хлорохина для лечения госпитализированных пациентов с подозрением на тяжелую форму COVID-19: высокая доза (600 мг 2 раза в день в течение 10 дней) с низкой дозой (450 мг 2 раза в день в 1-й день и 1 раз в день в течение 4 дней) [12]. Первичным исходом считали смертность, вторичными исходами стали клинические и электрокардиографические результаты. В группу с высокой дозой включен 41 пациент и в группу с низкой дозой – 40, средний возраст составил 51,1 года. Результаты показали, что летальность на 13-й день лечения составляла 39% в группе с высокой дозировкой и 15% – в группе с низкой дозировкой ($p=0,03$), что соответствовало относительному риску (ОР) 2,8. В группе с высокой дозировкой было больше случаев удлинения интервала QT>500 мс – 18,9% по сравнению с 11,1% в группе с низкой дозировкой; у 2 пациентов в группе с высокой дозой зафиксированы желудочковая тахикардия (не TdP-типа) и смертельный исход. Сопоставление клинических характеристик пациентов с не-COVID и COVID-19, получавших хлорохин/гидроксихлорохин, выявило значительные различия по среднему возрасту участников (20,8 и 46,9 года соответ-

ственно). Кроме того, пациенты с COVID-19 имеют больше сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию, а также высокую частоту факторов риска развития аритмии, таких как сепсис, полиорганная недостаточность, гипоксия, вызванная стрессом кардиомиопатия и использование других препаратов, удлиняющих интервал QT. Таким образом, пациенты с COVID-19 более подвержены удлинению интервала QT и аритмогенному эффекту хлорохина и гидроксихлорохина даже при коротких курсах применения.

После публикации систематического обзора последовали новые исследования, выполненные уже более целенаправленно для изучения риска и частоты аритмогенных эффектов хлорохина/гидроксихлорохина при лечении пациентов с COVID-19 (табл. 2).

В ретроспективном когортном наблюдательном исследовании во Франции (n=1061) изучали эффективность лечения COVID-19 комбинацией гидроксихлорохина 600 мг/сут и азитромицина [18]. Средний возраст составил 43,6 года. Только у 9 (0,5%) пациентов наблюдалось удлинение интервала QT > 60 мс от исходного уровня, но ни у кого интервал QT не превысил 500 мс. Никаких аритмических сердечных событий или внезапных смертей не зафиксировано.

В небольшом когортном исследовании в США изучали изменение интервала QT после применения гидроксихлорохина с азитромицином или без него у 90 госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. Средний возраст – 60,1 года. По данным ЭКГ среднее значение исходного интервала QT составляло 455 (диапазон 430–474) мс. На фоне лечения у получавших комбинацию гидроксихлорохин/азитромицин отмечено более выраженное удлинение интервала QT в сравнении с монотерапией гидроксихлорохином – средний Δ QT 23 мс против 5,5 мс ($p=0,03$). В группе получавших монотерапию гидроксихлорохином у 7 (19%) из 37 пациентов развился длительный QT > 500 мс и 3 (3%) – изменение Δ QT > 60 мс. В группе комбинации гидроксихлорохин/азитромицин у 11 (21%) из 53 пациентов отмечался удлинённый QT > 500 мс и 7 (13%) – изменение Δ QT > 60 мс; у 1 больного на фоне удлинения интервала QT до 499 мс развилась аритмия TdP. Вероятность удлинения интервала QT выше у пациентов, получавших сопутствующую терапию петлевыми диуретиками (ОР 3,38; $p=0,03$). Таким образом, в течение 4-недельного периода наблюдения 21 (23%) из 90 пациентов, получавших гидроксихлорохин или гидроксихлорохин/азитромицин, имели либо значительное удлинение QT > 500 мс, либо Δ QT > 60 мс.

В серии случаев при анализе 490 госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших гидроксихлорохин, изучали интервал QT по данным ЭКГ [20]. Описаны изменения ЭКГ у 98 пациентов (средний возраст 62 года), получавших гидроксихлорохин или комбинацию с азитромицином. Отмечалось удлинение интервала QT с 448 ± 29 до 459 ± 36 мс ($p=0,005$). У 12% пациентов имелось критическое удлинение интервала QT > 500 мс. Наибольшее изменение интервала QT наблюдалось при комбинации гидроксихлорохина с азитромицином.

В другом исследовании в США ретроспективно проанализированы ЭКГ у 524 пациентов с COVID-19 [21]. В течение 2-недельного периода наблюдения у 103 (19,7%) больных зафиксировано удлинение интервала QT, определяемое как QT > 470 мс при QRS < 120 или QT > 500 мс в случае расширения QRS > 120 мс. Все пациенты с удлинением интервала QT получали гидроксихлорохин, лишь 2,9% в комбинации с азитромицином, но 60,2% пациентов принимали 1–4 дополнительных препарата, удлиняющих QT. У 48,5% с удлинением интервала QT выявлены электролитные нарушения. Во всех случаях включалась служба электрофизиологического консультирования и оказывалась поддержка – у 1/3 пациентов лечение гидроксихлорохином ± азитроми-

цином прекращено. Ни в одном случае не отмечено развития аритмии TdP, но у 1 пациента наблюдалась желудочковая тахикардия на фоне острого инфаркта миокарда.

В углубленном проспективном наблюдательном исследовании в США изучали влияние хлорохина/гидроксихлорохина на интервал QT при лечении 201 пациента с COVID-19, которые во время госпитализации получали хлорохин/гидроксихлорохин в качестве монотерапии (61%) или в комбинации с азитромицином (59%) [22]. Средний возраст когорты составил 58,5 года. Для оценки интервала QT получали данные ЭКГ 2 раза в день или с помощью пластыря для мобильной кардиологической амбулаторной телеметрии (Mobile Cardiac Outpatient Telemetry Patch, BioTelemetry), запрограммированной для передачи телеметрических полос 2 раза в день. Первичным исходом считали удлинение интервала QT и аритмию TdP. Максимальный скорректированный интервал QT во время лечения значительно удлинен в группе комбинации с азитромицином по сравнению с группой монотерапии ($470,4 \pm 45,0$ мс против $453,3 \pm 37,0$ мс; $p=0,004$) и с большим изменением Δ QT ($30,4 \pm 40,2$ мс против $14,4 \pm 25$ мс соответственно; $p < 0,001$). Удлинение интервала QT > 500 мс отмечалось у 7 (8,6%) пациентов в группе монотерапии против 11 (9,2%) в группе комбинации с азитромицином, а изменение Δ QT > 60 мс – 6,3 и 17,9%. В дополнение к удлинению интервала QT зафиксировано 17 (8,5%) новых случаев фибрилляции предсердий и 8 (4%) случаев желудочковой тахикардии. Первичный исход удлинения QT, приводящего к аритмии TdP, не наблюдался во всей популяции; аритмогенная смерть также не зафиксирована во всей когорте. Лечение прекращено в 3,5% случаев.

В следующем наблюдательном проспективном исследовании, проведенном в Вашингтонской университетской клинике, изучали проаритмические эффекты монотерапии гидроксихлорохина у 111 пациентов с COVID-19 [23]. Средний возраст – 62 года. Пациентам проводились серийные ЭКГ исходно и после 2-й дозы гидроксихлорохина для оценки интервала QT. Первичной конечной точкой стала желудочковая аритмия или аритмическая остановка сердца; вторичным исходом учитывали удлинение интервала QT. Не зафиксировано случаев желудочковой аритмии или аритмической остановки сердца. Вместе с тем случаи аритмии наблюдались у 19 (17%) пациентов, включая желудочковую эктопию (7%) и предсердную тахикардию или мерцательную аритмию (9%), в 1 случае имела место синусовая брадикардия. У 75 пациентов отмечалось удлинение интервала QT, и средний уровень удлинения составил 3%, но клинически значимое удлинение интервала QT (более 500 мс или увеличением Δ > 50 мс) наблюдалось только в 5 (7%) случаях. При этом не зафиксировано значимых изменений интервала QT в заранее определенных подгруппах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Одним из крупнейших исследований кардиотоксических эффектов гидроксихлорохина является ретроспективное когортное исследование в США у 1438 госпитализированных пациентов с COVID-19, в котором изучались смертность и остановка сердца на фоне лечения гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином [24]. Пациенты разделены на группы в зависимости от вида терапии: гидроксихлорохин/азитромицин (n=735), гидроксихлорохин (n=271), азитромицин (n=211), контроль без препаратов (n=221). Средний возраст – 63 года. Первичным исходом стала внутрибольничная смертность, вторичными исходами – остановка сердца и патологические изменения ЭКГ (аритмия или удлинение интервала QT). Смертность в группе гидроксихлорохин/азитромицин оказалась наибольшей и составила 25,7% в сравнении с группой гидроксихлорохина (19,9%) и группой азитромицина (10,0%), в контроле – 12,7% ($p < 0,001$). Расчет ОР смертности составил в группах 1,35, 1,08, 0,56 соответственно, но не получено

Характеристика исследования	Число больных	Средний возраст, лет	Лечение	Результаты
Когортное, ретроспективное, Франция [18]	1061	43,6	Гидроксихлорохин 600 мг/сут + азитромицин	Прирост $\Delta QT > 60$ мс у 0,5% пациентов
Серия случаев, США [20]	490	62	Гидроксихлорохин; 64% азитромицин	Удлинение $QT > 500$ мс у 12% пациентов
Наблюдательное, ретроспективное, США [21]	524	64,5	Гидроксихлорохин; 2,9% азитромицин	Удлинение $QT > 500$ мс у 19,7% пациентов
Углубленное проспективное, наблюдательное, США [22]	201	58,5	Хлорохин/гидроксихлорохин; 59% азитромицин	Удлинение $QT > 500$ мс в 8,6% при монотерапии и 9,2% при комбинации; прирост $\Delta QT > 60$ мс в 6,3 и 17,9% соответственно
Наблюдательное, проспективное, США [23]	111	62	Гидроксихлорохин, монотерапия	Удлинение $QT > 500$ мс или прирост $\Delta QT > 50$ мс в 7% случаев
Когортное, ретроспективное, США [24]	1438	63	Гидроксихлорохин ± азитромицин	Удлинение QT 14,4% при монотерапии и 11% в комбинации с азитромицином; остановка сердца – 13,7 и 15,5% соответственно
Многонациональный регистр RETRACTED [25]	96 032	53,8	Хлорохин/гидроксихлорохин ± азитромицин	Частота желудочковых аритмий: 4,3% для хлорохина, 6,1% для гидроксихлорохина, 6,5 и 8,1% в комбинации с макролидом соответственно

статистической значимости. Частота остановки сердца была наибольшей в группах с гидроксихлорохином – 15,5% в комбинации с азитромицином ($OR=2,13$) и 13,7% в монотерапии ($OR=1,91$), тогда как в группе азитромицина и контроле не отличалась (6,2 и 6,8%; $p < 0,001$). Патологические изменения ЭКГ также отмечались с достоверно большей частотой в группах с гидроксихлорохином – 27,1% в комбинации с азитромицином ($OR=1,55$), 27,3% в монотерапии ($OR=1,50$) против группы азитромицина и контроля (16,1 и 14,0%; $p < 0,001$). Частота удлинения интервала QT составила в группах: гидроксихлорохин/азитромицин 11,0%, гидроксихлорохин – 14,4%, азитромицин – 7,1% и в контроле – 5,9% ($p=0,006$). Таким образом, применение гидроксихлорохина сопровождается ухудшением прогноза пациентов с COVID-19, в частности связанного с аритмическими эффектами.

Также с целью оценки пользы и риска применения хлорохина/гидроксихлорохина при лечении COVID-19 проведен анализ многонационального регистра RETRACTED госпитализированных пациентов за период с 20 декабря 2019 по 14 апреля 2020 г. [25]. Данные в регистре собраны из разных городских и сельских, академических или муниципальных больниц, а также коммерческих и некоммерческих больниц. С началом кризиса COVID-19 этот регистр использовался для сбора данных из клиник в США и на международном уровне, чтобы обеспечить представительство разных групп населения на 6 континентах (Северной Америки, Европы, Азии, Африки, Южной Америки, Австралии). В регистр включены 96 032 госпитализированных пациента из 671 больницы; средний возраст составил 53,8 года. Пациенты распределялись на 4 группы лечения: один хлорохин ($n=1868$), хлорохин с макролидом ($n=3783$), один гидроксихлорохин ($n=3016$) и гидроксихлорохин с макролидом ($n=6221$); остальные пациенты служили контрольной группой ($n=81 144$). Первичным исходом стала внутрибольничная смертность, вторичным исходом учитывали возникновение клинически значимых желудочковых аритмий de novo во время госпитализации. Результаты анализа показали, что применение аминохинолинов связано с повышенным риском внутрибольничной смертности по сравнению со смертностью в контрольной группе (9,3%): 16,4% для хлорохина ($OR=1,365$; $p < 0,0001$), 22,2% для хлорохина с макролидом ($OR=1,368$; $p < 0,0001$), 18,0% для гидроксихлорохина ($OR=1,335$; $p < 0,0001$), 23,8% для гидроксихлорохина с макролидом ($OR=1,447$; $p < 0,0001$). Частота развития желудочковых аритмий также достоверно повышена для аминохинолинов в сравнении с контролем (0,3%): 4,3% для хлорохина ($OR=3,561$; $p < 0,0001$), 6,5% для хлорохина с макролидом ($OR=4,011$; $p < 0,0001$), 6,1% для гидроксихлоро-

хина ($OR=2,369$; $p < 0,0001$), 8,1% для гидроксихлорохина с макролидом ($OR=5,106$; $p < 0,0001$).

Таким образом, в данном крупнейшем многонациональном анализе в условиях реального мира не зафиксировано какой-либо пользы хлорохина/гидроксихлорохина для исходов в стационаре, все режимы применения этих препаратов в отдельности или в сочетании с макролидом связаны с повышенной опасностью клинически значимого возникновения желудочковых аритмий и повышенным риском смерти в стационаре от COVID-19.

Возможными объяснениями повышенного риска развития желудочковых аритмий у пациентов с COVID-19 могут быть патогенетические особенности течения заболевания с повреждением миокарда и развитием сердечно-сосудистых осложнений [26]. Так, в одном исследовании в Китае сообщалось о развитии аритмии у 16,7%, в том числе у 44,4% пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [27]. Продемонстрировано, что цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α) могут модулировать функционирование ионных каналов в кардиомиоцитах, а ИЛ-6 прямо ингибирует экспрессию гена hERG калиевых каналов и ослабляет калиевый ток. Кроме того, «цитокиновый шторм» может потенцировать развитие воспаления в миокарде, что непрямым путем способствует аритмии. Гипоксия также предрасполагает к проаритмическому эффекту и может увеличивать поздний натриевый ток [28]. В результате пациенты с тяжелыми заболеваниями COVID-19 могут быть более предрасположены к синергетическому аритмогенному эффекту.

Принципиально важным для настоящей пандемии является то, что большая часть пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, либо имеют сердечно-сосудистые заболевания, либо пожилые люди. Пациенты с тяжелой формой течения COVID-19 также зачастую имели электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомagneмия, что могло усиливать удлинение интервала QT . Кроме того, пациенты с инфекцией COVID-19 получали эмпирические схемы с антимикробными препаратами, которые также могут удлинять интервал QT : азитромицин, левофлоксацин и азольные противогрибковые препараты. В частности, азитромицин признан причиной удлинения интервала QT и более высокого риска внезапной сердечной смерти, что чаще встречается у женщин и пожилых людей.

Случаи увеличения интервала QT на фоне применения азитромицина известны с 2003 г. [29]. Однако серьезная настороженность по поводу азитромицина и увеличения сердечно-сосудистой смерти появилась в 2012 г. в связи с повышенным риском у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в крупном ретроспективном наблюдательном

исследовании обнаружено, что 5-дневная терапия азитромицином имела значимое увеличение сердечно-сосудистой смертности, вызванной внезапной сердечной смертью (ОР=2,88; $p < 0,001$), и общей смертности (ОР=1,85; $p = 0,002$) [30]. FDA признало это. А в недавнем крупном наблюдательном исследовании проведена оценка риска пролонгирования интервала QT на фоне терапии азитромицином и показаны повышенный риск на 40% ($p < 0,0001$) и риск значимого удлинения интервала QT > 500 мс на 43% ($p = 0,003$) [31]. Механизм удлинения интервала QT для азитромицина связан не с блокадой калиевых каналов, а с увеличением пикового и позднего тока ионов натрия и кальция при хроническом его использовании, что вызывает потенциальную перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия и кальция [32, 33]. А в 2020 г. FDA также рекомендовало внести указание на этикетке препарата – дозозависимое удлинение QT при сочетании с хлорохином [34].

Заключение

Кардиотоксические, прежде всего аритмогенные, побочные эффекты аминохинолинов известны уже давно. Данные, полученные в рамках применения препаратов для лечения малярии или заболеваний соединительной ткани, не позволили установить популяционную частоту сердечно-сосудистых эффектов, в частности удлинение интервала QT, в силу отсутствия данных клинических исследований, так как информация собиралась в основном системой фармаконадзора. Выявлены единичные случаи внезапной смерти при приеме противомаларийных препаратов в основном в высокой кумулятивной дозе. Временное применение off label хлорохина/гидроксихлорохина коротким курсом для лечения тяжелой формы острого респираторного синдрома у госпитализированных пациентов с COVID-19 одобрено FDA в связи с чрезвычайностью ситуации и отсутствием этиотропных противовирусных препаратов и распространено во многих странах мира. Иницировано около 20 клинических исследований по изучению эффективности и безопасности хлорохина/гидроксихлорохина при лечении COVID-19 [35], а также специальных наблюдательных и когортных исследований для изучения частоты аритмогенных эффектов и удлинения интервала QT. Выявлено, что от 10 до 23% случаев применения хлорохина/гидроксихлорохина отмечается удлинение интервала QT; при этом зарегистрированы единичные случаи желудочковой аритмии TdP, но существенное увеличение смертности и внезапной остановки сердца. В дополнение к удлинению интервала QT отмечались другие аритмогенные эффекты в виде брадикардии и атриовентрикулярной блокады благодаря ингибирующему действию препаратов на If-каналы. Таким образом, использование хлорохина/гидроксихлорохина для лечения COVID-19 сопровождается повышением рисков неблагоприятных исходов.

Уже первые сообщения о повышенном риске смертности пациентов с COVID-19 на фоне применения хлорохина/гидроксихлорохина послужили поводом для ограничений со стороны FDA от 24.02.2020 к их применению вне условий стационара [36]. В дальнейшем FDA продолжало расследовать сообщения в базе данных о нежелательных явлениях, случаях серьезных сердечных побочных эффектов и смерти у пациентов с COVID-19, получающих хлорохин/гидроксихлорохин отдельно или в сочетании с азитромицином или другими лекарственными средствами. После изучения имеющихся данных регулятор определил, что риски при назначении хлорохина/гидроксихлорохина превышают пользу. В связи с чем 15.06.2020 FDA отозвало экстренное разрешение на применение 2 противомаларийных препаратов для лечения COVID-19, кроме клинических исследований [2].

Со стороны ВОЗ на основе накопленных данных о повышении риска смертности при использовании хлорохина/гид-

роксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19 дважды (26.05.2020 и 05.07.2020) принималось решение о приостановке крупнейшего клинического исследования SOLIDARITY по оценке эффективности разных препаратов в лечении инфекции, включавшего 3,5 тыс. пациентов из 35 стран мира, для использования гидроксихлорохина [37]. «Предварительные результаты испытаний показали, что гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир не вызывают или практически не вызывают снижения смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19», – говорится в заявлении представителей ВОЗ. Вместе с тем Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) не ограничивало применение хлорохина/гидроксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19, но неоднократно указывало на необходимость тщательного контроля и мониторинга за этими пациентами, учитывая серьезные побочные эффекты, которые могут возникнуть в результате лечения. Во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России указана возможность применения хлорохина/гидроксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19, прописан комплекс мер безопасности на этапе назначения препаратов и мониторинг в ходе проведения лечения этими препаратами [38].

Перспективы поиска более эффективных и безопасных лекарственных препаратов для лечения инфекции COVID-19 связаны с новыми противовирусными препаратами – ремдесивиром и фавипиравиром.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Fact Sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of chloroquine phosphate supplied from the strategic national stockpile for treatment of COVID-19 in certain hospitalized patients. U.S Food and Drug Administration (FDA). Accessed April 3, 2020. <https://www.fda.gov/media/136535/download>
- Liu J, Cao R, Xu M et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0
- Yao X, Ye F, Zhang M et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
- WHO Evidence Review Group. The cardiotoxicity of antimalarials. 2017. <http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>
- Chatre C, Roubille F, Vernhet H et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018; 41: 919–31. DOI: 10.1007/s40264-018-0689-4
- Capel RA, Herring N, Kalla M et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm* 2015; 12 (10): 2186–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.027
- Frustaci A, Morgante E, Antuzzi D et al. Inhibition of cardiomyocyte lysosomal activity in hydroxychloroquine cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012; 157 (1): 117–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.112
- Haesler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med* 2018; 16 (1): 200. DOI: 10.1186/s12916-018-1188-2
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
- Jankeelson L, Karam G, Becker ML et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm* 2020. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (4): e2008857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

13. Mahévas M, Tran VT, Roumier M et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020; 369: m1844. DOI: 10.1136/bmj.m1844
14. Chorin E, Dai M, Shulman E et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* 2020; 26: 808–9. DOI: 10.1038/s41591-020-0888-2
15. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020; 50 (4): 384. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
16. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E et al. Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa394. DOI: 10.1093/cid/ciaa394
17. Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849. DOI: 10.1136/bmj.m1849
18. Million M, Lagier JC, Gautret P et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020; 35: 101738. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101738
19. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; e201834. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
20. Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K et al. Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the COVID-19 pandemic: implications for QT interval monitoring. *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (12): e017144. DOI: 10.1101/2020.04.22.20075671
21. Jain S, Workman V, Ganeshan R et al. LE Enhanced ECG monitoring of COVID-19 patients. *Heart Rhythm*. 2020. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.04.047
22. Saleh M, Gabriels J, Chang D et al. The effect of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13 (6): e008662. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008662
23. Sridhar AR, Chatterjee NA, Saour B et al. QT interval and arrhythmic safety of hydroxychloroquine monotherapy in coronavirus disease 2019. *Heart Rhythm* 2020; DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.002
24. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323 (24): 2493–502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
25. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
26. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
27. Lazzzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap! *Circulation* 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293
28. Plant LD, Xiong D, Romero J et al. Hypoxia produces pro-arrhythmic late sodium current in cardiac myocytes by SUMOylation of NaV1.5 channels. *Cell Rep* 2020; 30: 2225–36.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.025
29. Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *N Z Med J* 2003; 116: U666. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615808/>
30. Ray W, Murray K, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med* 2012; 366: 1881–90. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003833>
31. Choi Y, Lim HS, Chung D et al. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International* 2018. DOI: 10.1155/2018/1574806
32. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR et al. Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e003560. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003560
33. Zhang M, Xie M, Li S et al. Electrophysiologic studies on the risks and potential mechanism underlying the proarrhythmic nature of azithromycin. *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17: 434–40. DOI: 10.1007/s12012-017-9401-7
34. Pfizer Inc. Zithromax. Published 2019. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=650>
35. Gérard A, Romani S, Fresse A et al, French Network of Pharmacovigilance Centers. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie* 2020. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
36. US Food and Drug Administration Emergency use authorization: coronavirus disease 2019 (COVID-19) EUA information. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidtherapeutics>
37. WHO drops hydroxychloroquine from Covid-19 clinical trial. <https://www.statnews.com/2020/06/17/who-drops-hydroxychloroquine-covid-19-clinical-trial/>
38. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Минздрав России. Версия 6 (28.04.2020). file: ///C:/Users/mv/Downloads/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Minzdrav Rossii. Versiia 6 (28.04.2020). file: ///C:/Users/mv/Downloads/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists". E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

22-24 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU

Клинический случай успешного применения неинвазивной вентиляции легких у пациента с новой коронавирусной инфекцией

А.Ю. Литвин^{✉1,2}, Е.М. Елфимова¹, О.О. Михайлова¹, Т.А. Алексеева¹, О.А. Сивакова¹, Н.М. Данилов¹, Д.В. Певзнер¹, Л.О. Дулаев¹, И.Т. Зюряев¹, С.А. Гаман¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉alelitvin@yandex.ru

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2) – это вызов как с точки зрения оптимальной тактики ведения больных, так и защиты медицинского персонала. Мы приводим клинический случай пациента 49 лет с двусторонней полисегментарной пневмонией (COVID-19), осложнившейся острым респираторным дистресс-синдромом и «цитокиновым штормом», у которого выбранная тактика терапии с использованием неинвазивной вентиляции легких позволила избежать интубации и организовать адекватную защиту медицинского персонала.

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, пневмония, респираторная поддержка.

Для цитирования: Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Михайлова О.О. и др. Клинический случай успешного применения неинвазивной вентиляции легких у пациента с новой коронавирусной инфекцией. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 23–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200291

Clinical Case

Clinical case of successful use of non-invasive ventilation in a patient with a new coronavirus infection

Aleksandr Yu. Litvin^{✉1,2}, Evgeniia M. Elfimova¹, Oksana O. Mikhailova¹, Tatiana A. Alekseeva¹, Olga A. Sivakova¹, Nikolai M. Danilov¹, Dmitrii V. Pevzner¹, Lavrentii O. Dulaev¹, Iliia T. Zyuryaev¹, Svetlana A. Gaman¹

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉alelitvin@yandex.ru

Abstract

The new coronavirus disease COVID-19 (SARS-CoV-2) is a challenge both in terms of optimal patient management and the protection of the medical personnel. We present a clinical case of a 49-year-old patient with bilateral polysegmental pneumonia (COVID-19), complicated by acute respiratory distress syndrome and a cytokine storm, in whom the chosen treatment tactics using non-invasive ventilation allowed avoidance of intubation together with organization of sufficient protection for medical personnel.

Key words: non-invasive ventilation, COVID-19, new coronavirus infection, pneumonia, respiratory support.

For citation: Litvin A.Yu., Elfimova E.M., Mikhailova O.O. et al. Clinical case of successful use of non-invasive ventilation in a patient with a new coronavirus infection. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 23–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200291

Введение

К маю 2020 г. новая коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2) диагностирована в мире уже более чем у 6 млн на 5 континентах. Известно, что у пациентов старшего возраста (старше 60 лет) при наличии коморбидных заболеваний (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек) наблюдаются более тяжелое течение инфекционного процесса и худший прогноз. Согласно последним публикациям примерно у 14–20% пациентов с COVID-19 развивается тяжелая или критическая форма заболевания – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который в 19–32% случаях требует применения респираторной поддержки [1, 2].

В настоящее время в условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 применение лекарственных препаратов ограничено назначением патогенетической и симптоматической терапии согласно принятой клинической практике, тогда как назначение этиотропной терапии базируется на клиническом опыте ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV.

Учитывая сказанное, представляем оригинальный клинический случай успешного применения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) у пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Клинический случай

Пациент 49 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Центр COVID-19, с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку, нехватку воздуха, боль в груди, головную боль и повышение температуры до 39,4°C.

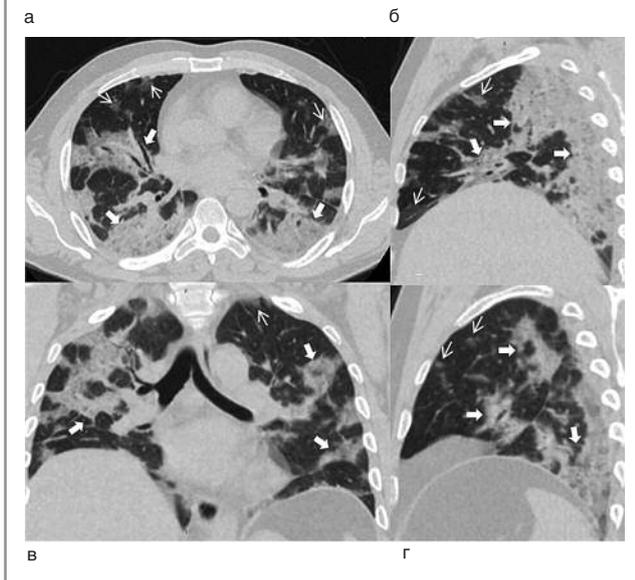
Из анамнеза известно, что 13.04.2020 впервые отметил повышение температуры, максимально до 39,4°C, 14.04 и 16.04 взят мазок на COVID-19, однако на момент госпитализации результат был неизвестен. Ситуационно для облегчения симптомов использовал парацетамол 500 мг.

16.04.2020 амбулаторно была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) – выявлена картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (COVID-19) КТ-3 – тяжелая степень. Госпитализирован по скорой медицинской помощи в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности.

При госпитализации – состояние тяжелое, частота дыхательных движений (ЧДД) 36 в минуту, SpO₂ 93–94% на атмосферном воздухе, без участия вспомогательной мускулатуры, температура 39,2°C, частота сердечных сокращений (ЧСС) 118 уд/мин, артериальное давление (АД) 145/81 мм рт. ст., шкала NEWS – 8.

При поступлении в анализах крови: лейкоциты – 11,4×10⁹/л, лимфоциты – 1,1 тыс./мкл, тропонин (высокочувствительный) TnHS – 3,5 пг/мл; в биохимическом анализе без отклонений. Взят назофарингеальный мазок на РНК SARS-

Рис. 1. КТ легких №1 (19.04.2020) в легочном режиме, мультипланарная реконструкция: а – срез в аксиальной проекции на уровне сегментов С4, С5 и С6 обоих легких; б, г – срезы в сагиттальных проекциях правого и левого легкого; в – срез обоих легких во фронтальной проекции. Во всех сегментах обоих легких видны обширные участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» (тонкие стрелки) и консолидаций (толстые стрелки), наибольшая выраженность изменений в нижних отделах легких. Критическая степень тяжести, КТ-4.



Cov2, результат – положительный. Согласно временным рекомендациям Минздрава России была назначена курсовая терапия гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином, для профилактики тромботических осложнений – эноксапарин натрия 40 мг/сут, назначена антибиотикотерапия – амоксициллин/клавулановая кислота; парацетамол (ситуационно), флуимуцил, омепразол.

С 19.04.2020 – усугубление дыхательной недостаточности: ЧДД 35–43 в минуту, SpO₂ 90–95% на 5–6 л/мин кислорода через носовую канюлю, на атмосферном воздухе сатурация – 77%. По данным КТ от 19.04 – двусторонняя полисегментарная интерстициальная инфильтрация по типу вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19. Критическая степень тяжести (КТ-4), процент поражения легочной ткани – 75–80%. При этом во всех долях обоих легких определяются обширные зоны интерстициальной инфильтрации по типу плотного «матового стекла» с тенденцией к сливанию и консолидации, более выраженные в нижних отделах легких. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не определяется (рис. 1). В анализах крови: лимфопения, С-реактивный белок (СРБ) – 252,8 мг/л, прокальцитонин – 0,19 нг/мл. Учитывая прогрессирование заболевания, к терапии добавлен лопинавир + ритонавир, увеличена доза антикоагулянтов до лечебной (эноксапарин 80 мг 2 раза в сутки), изменена антибиотикотерапия на цефалепорон/сульбактам, моксифлоксацин. Пациент находился на респираторной поддержке: в прон-позиции кислород через канюлю со скоростью 5–7 л/мин, на этом фоне ЧДД 32–38 в минуту, SpO₂ 90–95%.

20.04.2020 на фоне нарастания дыхательной недостаточности – ЧДД до 40 в минуту, присоединения вспомогательной дыхательной мускулатуры, увеличения скорости подачи кислорода до 13 л/мин, SpO₂ 90% – пациент был переведен в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ). В анализе газов крови: SaO₂ – 90%, pO₂ – 53 мм рт. ст., pCO₂ – 32 мм рт. ст., HCO₃ в пределах нормальных значений, лактат в норме, pH – 7,48.

В связи с нарастанием дыхательной недостаточности пациенту была налажена респираторная поддержка с применением аппарата для ПАП-терапии (аппарата, применя-

Рис. 2. Модифицированная конструкция изоляции клапана выдоха с использованием 2 медицинских хирургических масок на вентилируемой маске при проведении СРАР-терапии.



мого для лечения нарушений дыхания во время сна, путем создания положительного давления в дыхательных путях) с вентилируемой ротоносовой маской. Аппарат был настроен в режиме СРАР (continuous positive airway pressure): постоянное давление на уровне 10 см вод. ст. с подключением 5 л/мин кислорода в контур. Для снижения риска аэрозольной инфекции аппарат использовался без увлажнителя, с отключенной функцией автостарта, с изоляцией клапана выдоха ротоносовой маски двойным обертыванием медицинской хирургической маской (рис. 2).

На фоне респираторной поддержки отмечались улучшение состояния, уменьшение одышки, ощущения заложенности в грудной клетке, ЧДД 28–30 в минуту, SpO₂ 96%. Пациент субъективно переносил данный вид терапии хорошо, дыхательная синхронизирована с аппаратом, дополнительных препаратов для снижения ажитации вводить не требовалось.

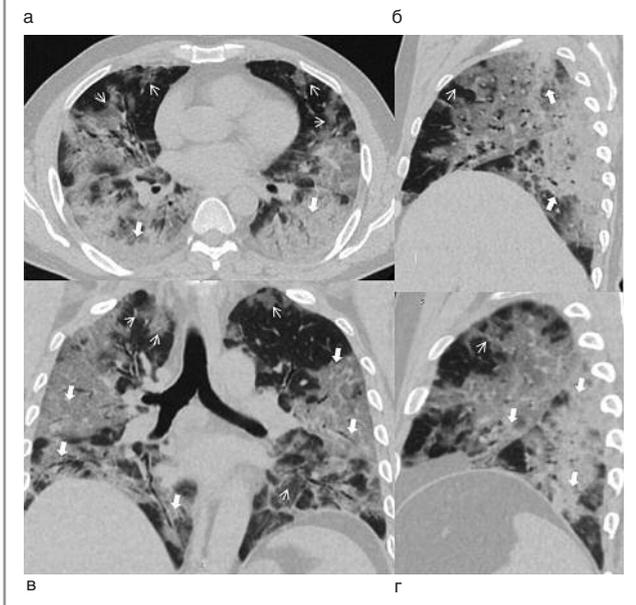
В анализах крови: лимфопения, ферритин – 5765 нг/мл, интерлейкин (ИЛ)-6 – 922,1 пг/мл. Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, признаки «цитокинового шторма», принято решение о применении рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 – тоцилизумаба (400 мг внутривенно).

21.04–22.04.2020 – температура 36,8–37,1°C, ЧСС 75–95 уд/мин, АД 125–130/66–70 мм рт. ст. Продолжается респираторная поддержка: СРАР 10 см. вод. ст., ЧДД 26–28 в минуту, SpO₂ 92–96% в прон-позиции. При переходе в позицию на спине SpO₂ – 87%.

В анализах крови – уменьшение СРБ – 160 мг/л, ферритин – 2317 нг/мл, лейкоциты – 8,9×10⁹/л, лимфоциты – 0,7 тыс./мкл.

23.04 и 24.04.2020. Температура сохранялась в пределах нормальных значений – 36,4–36,7°C, ЧСС 73–94 уд/мин, АД

Рис. 3. КТ легких №2 (25.04.2020) в легочном режиме, мультипланарная реконструкция: а – срез в аксиальной проекции на уровне сегментов С4, С5 и С6 обоих легких; б, г – срезы в сагиттальных проекциях правого и левого легкого; в – срез обоих легких во фронтальной проекции. Отрицательная динамика по сравнению с КТ №1 (19.04.2020): расширение зон двусторонней полисегментарной интерстициальной инфильтрации с появлением новых участков по типу «матового стекла» (тонкая стрелка) на фоне определяемых ранее множественных консолидаций с симптомом «воздушной бронхограммы» (толстая стрелка). Критическая степень тяжести КТ-4.



120–110/70–97 мм рт. ст., NEWS – 4; продолжается СРАР-терапия (10–12 см вод. ст.) при добавлении кислорода в контур со скоростью 10–12 л/мин в прон-позиции, ЧДД 24–26 в минуту, SpO₂ 95%, на фоне отключения кислородной поддержки – эпизоды десатурации до 65%.

При проведении КТ ОГК 25.04.2020 – выявлена отрицательная динамика по сравнению с КТ от 19.04.2020 в виде расширения зон двусторонней полисегментарной интерстициальной инфильтрации с появлением новых участков по типу «матового стекла» на фоне определяемых ранее множественных консолидаций с симптомом «воздушной бронхограммы». Критическая степень тяжести (КТ-4), процент поражения легочной ткани – 85–90%. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не определяется (рис. 3).

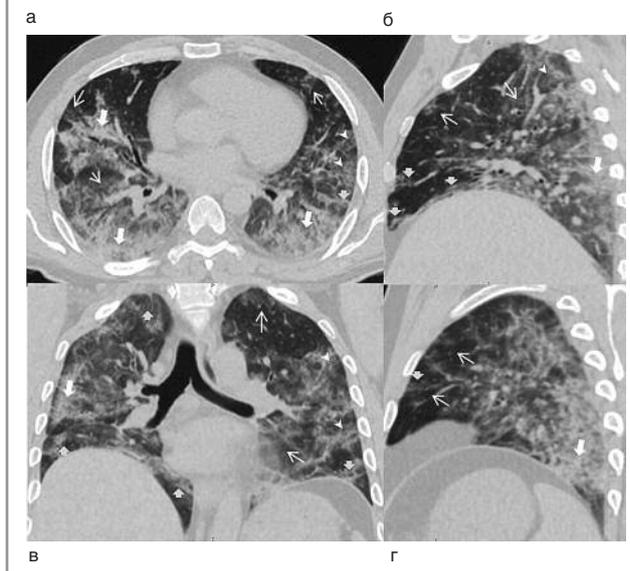
Несмотря на отрицательную динамику по данным КТ, с 25.04.2020 клинически отмечается улучшение состояния: уменьшение одышки, нормализация температуры, отсутствие кашля. В связи со стабилизацией состояния было принято решение об отмене СРАР-терапии и сохранении респираторной поддержки в виде кислорода через назальные канюли со скоростью 6–8 л/мин. На этом фоне: ЧДД 20–22 в минуту, SpO₂ – 93–95%.

26.04.2020 – жалобы на слабость, одышку и ощущение заложенности в грудной клетке не беспокоят, температура 36,6°C, ЧСС 80 уд/мин, АД 139/90 мм рт. ст., NEWS – 6. На фоне оксигенотерапии (через носовые канюли со скоростью 8–10 л/мин, на спине) ЧДД – 20 в минуту, SpO₂ – 92–94%, индекс оксигенации – 243.

Учитывая стабилизацию клинического состояния пациента (уменьшение одышки, отсутствие кашля, нормализация температуры, отсутствие необходимости в проведении респираторной поддержки с применением СРАР-терапии и отсутствие показаний для наблюдения пациента в условиях блока интенсивной терапии), пациент был переведен в отделение. Время пребывания в ПРИТ – 150 ч.

С 27.04 по 02.05.2020 сохранялись жалобы на общую слабость, но кашель и одышка не беспокоили. Температура в пределах нормальных значений, ЧСС 62–98 уд/мин, АД

Рис. 4. КТ легких №3 (01.05.2020) в легочном режиме, мультипланарная реконструкция: а – срез в аксиальной проекции на уровне сегментов С4, С5 и С6 обоих легких; б, г – срезы в сагиттальных проекциях правого и левого легкого; в – срез обоих легких во фронтальной проекции. Положительная динамика в сравнении с КТ №2 (25.04.2020): снижение плотности зон двусторонней полисегментарной интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» (белые тонкие стрелки) и их трансформация в участки утолщения междольковых перегородок по типу «бульжной мостовой» (окончания стрелок) и ретикулярных изменений (серые короткие стрелки), уменьшение объема участков консолидации (белые толстые стрелки). Критическая степень тяжести (КТ-4).



114–138/70–90, по шкале NEWS от 1 до 5. Продолжалась респираторная поддержка кислородом через носовую канюлю со скоростью 5–8 л/мин (на спине), SpO₂ – 93–98%, ЧДД 16–22 в минуту.

По данным КТ ОГК от 01.05.2020: положительная динамика относительно КТ от 25.04.2020 в виде частичного регресса изменений: выявляемые ранее зоны двусторонней полисегментарной интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» при настоящем исследовании менее «плотные», с частичной трансформацией в участки утолщения междольковых перегородок по типу «бульжной мостовой» и ретикулярные изменения, выявляемые ранее множественные участки консолидации с симптомом «воздушной бронхограммы» значительно уменьшились в объеме, наиболее выражено в нижних долях обоих легких. Критическая степень тяжести (КТ-4), процент поражения легочной ткани: 80–85%. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не определяется (рис. 4).

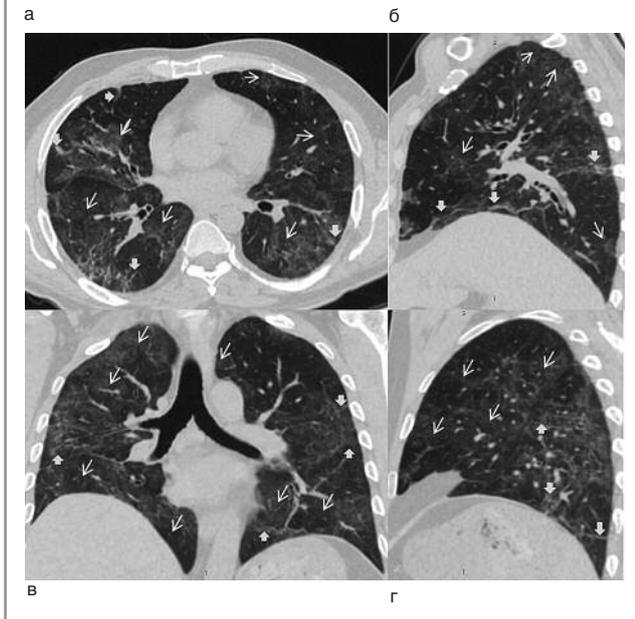
В анализах крови снижение уровня СРБ – 1,80 мг/л, ферритина – 933,90 нг/мл, прокальцитонин – 0,05 нг/мл,

По данным эхокардиографического исследования от 30.04.2020 фракция выброса – 60% (по Симпсону), более 36,8%, нарушений локальной сократимости нет, признаков легочной гипертензии нет, систолическое давление в легочной артерии – 26 мм рт. ст. (норма до 30 мм рт. ст.).

До 14.05.2020 пациент находился в отделении. Сохранялись жалобы на небольшую слабость, температура не поднималась выше 36,7°C, ЧСС 68–78 уд/мин, АД 116–128/72–80 мм рт. ст. Пациенту не требовалась респираторная поддержка: ЧСС 16–18 в минуту, SpO₂ – 94–98% на атмосферном воздухе.

При КТ-контроле от 13.05.2020 – выраженная положительная динамика в виде частичного разрешения вирусной пневмонии: во всех долях обоих легких сохраняются множественные участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла», однако плотность их значительно снизилась, часть зон, в том числе консолидации, трансформировалась в ретикулярные изменения. Новых участков инфильтрации в паренхиме легких не определяется. Сред-

Рис. 5. КТ легких №4 от 13.05.2020 в легочном режиме, мультипланарная реконструкция: а – срез в аксиальной проекции на уровне сегментов С4, С5 и С6 обоих легких; б, г – срезы в сагиттальных проекциях правого и левого легкого; в – срез обоих легких во фронтальной проекции. Выявленная положительная динамика в сравнении с КТ №3 (01.05.2020): значительное снижение плотности и объема зон двусторонней полисегментарной интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» (тонкие белые стрелки), ретикулярные изменения (серые короткие стрелки). Среднетяжелая степень тяжести (КТ-2).



нетяжелая степень тяжести (КТ-2), процент поражения легочной ткани – 50–60% (рис. 5).

В анализе крови: лейкоциты – $5,1 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 1,4 тыс./мкл, СРБ – 0,6 мг/л.

Больной выписан 14.05.2020 в обсервацию в связи с невозможностью самоизолироваться. На рис. 6 отображена динамика клинических характеристик течения заболевания.

Во время проведения СРАР-терапии врачами и медицинским персоналом применялись следующие защитные средства: респиратор FFP3, очки, щиток, костюм индивидуальной защиты влагонепроницаемый, перчатки (2–3 пары). За время использования пациентом СРАР-терапии и в течение 14 дней после ни один сотрудник не заболел, положительных назофарингеальных мазков на SARS-CoV-2 также зафиксировано не было.

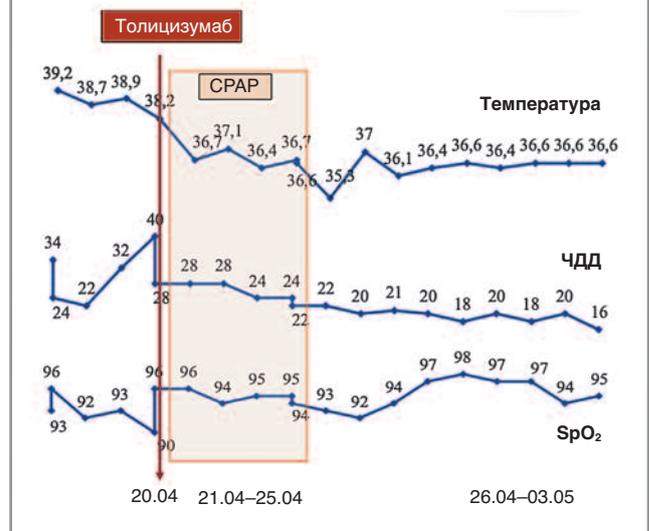
Обсуждение

В данном клиническом примере продемонстрированы возможность и эффективность применения НИВЛ у пациента с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной двусторонней вирусной пневмонией.

В рамках данного клинического примера мы не обсуждаем эффективность применения противовирусной терапии (гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир + ритонавир), которая проводилась пациенту согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России, тогда как в настоящее время согласно результатам последних исследований эффективность и безопасность данного лечения вызывают дискуссии [3, 4].

В течение первых дней госпитализации у пациента прогрессивно ухудшалось состояние, увеличивался объем поражения легких, нарастала дыхательная недостаточность, были выявлены признаки синдрома высвобождения цитокинов (значительный объем поражения легочной ткани, снижение SpO_2 , СРБ > 60 мг/л, устойчивая лихорадка выше 38°C в течение 5 дней, лимфоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$) и повышенный уровень ИЛ-6. На фоне введения тоцилизумаба в

Рис. 6. Динамика клинических характеристик течения заболевания.



течение 24 ч отмечались снижение и нормализация температуры, достижение стабильных показателей оксигенации на фоне респираторной поддержки, а также снижение уровня СРБ. Наши данные согласуются с опытом применения этого препарата у пациентов с COVID-19, представленным Э. Alattar и соавт. и J.-M. Michot и соавт. [5, 6]. Таким образом, применение тоцилизумаба у пациентов с признаками «цитокинового шторма» на фоне новой коронавирусной инфекции представляется как важным звеном для улучшения непосредственного клинического исхода у тяжелых и критических пациентов с COVID-19, так и, возможно, эффективным средством для снижения смертности.

Следует отметить, что за все время госпитализации пациент находился на антикоагулянтной терапии: эноксапарин в профилактической дозе с увеличением до лечебной при утяжелении дыхательной недостаточности, что является важным для пациентов с COVID-19, учитывая данные о коагулопатиях и об увеличении случаев тромбоэмболии среди госпитализированных пациентов с 2019-nCoV-пневмонией [7, 8].

Важный аспект лечения данного пациента – это возможность, безопасность и эффективность применения НИВЛ у данной категории пациентов.

Острая гипоксемическая дыхательная недостаточность вследствие развития ОРДС является одним из наиболее распространенных осложнений при COVID-19 и диагностируется у 60–70% пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии [9].

На ранних стадиях ОРДС вследствие избыточных инспираторных усилий, избыточной работы диафрагмы происходит формирование высокого транспульмонального градиента, что приводит к развитию P-SILI (patient self-induced lung injury) – индуцированному пациентом самоповреждению легких [10].

Неинвазивная респираторная поддержка повышает парциальное давление кислорода в крови, что позволяет нивелировать избыточные спонтанные инспираторные усилия и облегчить состояние пациента [11].

Неинвазивная ИВЛ в сочетании с умеренным уровнем РЕЕР/СРАР и инспираторным давлением обеспечивает адекватный заданный уровень кислорода, что обуславливает ее преимущества перед стандартной оксигенотерапией через лицевую маску или носовые канюли [12].

Поддерживающая оксигенотерапия, НИВЛ и инвазивная ИВЛ являются основой лечения гипоксемической дыхательной недостаточности. Однако НИВЛ связана с меньшим количеством неблагоприятных результатов для пациентов, чем ИВЛ, и может рассматриваться в качестве «терапии

моста» или, при хорошем ответе на данный вид терапии, может позволить избежать проведения интубации и ИВЛ.

Согласно данным из Китая от 1/3 до 2/3 тяжелобольных пациентов с COVID-19 находились на НИВЛ или использовали оксигенотерапию через высокопоточные канюли [2, 13].

Два основных момента, которые требуют повышенного внимания при использовании НИВЛ у данной категории пациентов. Во-первых, пациенты, находящиеся на НИВЛ, являются пациентами высокого риска и требуют дополнительного контроля и оценки эффективности терапии для решения вопроса о необходимости перехода на ИВЛ. Во-вторых, вопрос безопасности врачей и всего медицинского персонала, контактирующих с пациентом, так как есть данные, что НИВЛ как аэрозоль-генерирующая процедура может создавать дополнительные риски из-за передачи SARS-CoV-2 через аэрозоли [14]. И, хотя в настоящее время вопрос степени продукции аэрозоля и контаминации при применении НИВЛ не до конца изучен, последние данные говорят о распространении аэрозоля не далее 332 ± 34 мм при использовании ротоносовой маски [15]. По данным A. Simonds и соавт., при НИВЛ генерируется не аэрозоль, а капли размером более 10 мкм, и из-за их большой массы большинство капель выпадает на локальные поверхности в пределах 1 м. Таким образом, при работе в пределах 1 м от инфицированного пациента медицинский персонал должен иметь более высокий уровень защиты органов дыхания, однако меры контроля инфекции, предназначенные для ограничения распространения аэрозоля, могут иметь меньшее значение при применении НИВЛ [16]. Следует также отметить, что имеется возможность распространения вируса даже без применения НИВЛ, в том числе при кашле, чиханье инфицированного пациента. Согласно математическим расчетам при нормальном дыхании и разговоре крупные капли распространяются в радиусе 2 м, а во время кашля и чиханья крупные капли могут обнаруживаться в радиусе 6 м [17, 18].

В настоящее время нет однозначного понимания биологии передачи данного заболевания с учетом физиологии, патогенеза и в зависимости от эпидемиологической обстановки по распространению заболевания. Таким образом, в отсутствие полной и достоверной информации о передаче инфекции должны применяться все возможные методы для снижения риска заражения, при этом наряду с применением всего возможного арсенала респираторной поддержки, включая НИВЛ.

При проведении НИВЛ хорошую эффективность и безопасность продемонстрировали шлемы, однако доступность их ограничена и они редко используются в обычной клинической практике, так что их применение в условиях настоящей пандемии лимитировано. Еще одной опцией для снижения аэрозолизации при НИВЛ является применение невентилируемых масок. Однако применение такого типа масок требует использования двухлинейного контура или однолинейного контура с дополнительным клапаном выхода, что также не всегда есть в наличии или не применимо для базовых приборов НИВЛ (таких, как СРАР-аппараты, применяемые в клинической практике для лечения синдрома обструктивного апноэ сна). Следует также отметить, что, по нашему опыту, применение невентилируемых масок у ослабленных пациентов с тяжелым COVID-19 сопряжено с дополнительными сложностями (затруднение вдоха/выдоха), неприятием и отказом от данного вида терапии.

Возможность применения стандартных ротоносовых масок отражена в рекомендациях по проведению НИВЛ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Для дополнительной минимизации возможной аэрозолизации рекомендовано применение медицинской хирургической маски поверх ротоносовой маски аппарата НИВЛ [19]. Однако в рекомендациях не учитывается сложность ее удержания и длительного использования на маске для НИВЛ (сползание,

давление на ушные раковины). Принимая во внимание описанные сложности, с которыми мы столкнулись при первом же использовании данной конструкции, нами была проведена модификация конструкции с изоляцией клапана выдоха на ротоносовой маске двойным обертыванием медицинской хирургической маской (см. рис. 2). Таким образом, клапан выдоха на маске не закрывается полностью, что не приводит к повышению риска увеличения концентрации CO_2 , не создает сложностей для вдоха и выдоха пациента и при этом снижается риск аэрозолизации. Также для снижения риска распространения инфекции на маске устанавливается противовирусный фильтр, и СРАР-аппараты должны использоваться без увлажнителя. Так как на многих СРАР-аппаратах последнего поколения предустановлена функция автостарта, которая срабатывает при детекции небольшого потока воздуха от пациента, мы рекомендуем отключать данную функцию, чтобы при фиксации маски иметь возможность контроля ее герметичности и снизить тем самым еще больше возможный риск заражения персонала. При необходимости проведения медицинских манипуляций или при любом контакте пациента с медицинским персоналом проводилось временное отключение СРАР-аппарата с подключением носовой канюли с инсуффляцией кислорода.

Создание данной модифицированной конструкции в качестве временной меры быстрого реагирования позволило использовать имеющиеся в наличии приборы ПАП-терапии и вентилируемые ротоносовые маски для оперативного начала лечения тяжелой категории пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В дальнейшем возможно осуществить разработку конструкции в виде чехла для вентилируемой маски из ткани, сопоставимой по характеристикам плотности и проницаемости с медицинской хирургической маской, которая будет снижать риск аэрозолизации и будет удобна в использовании.

В нашем примере пациент находился на НИВЛ в условиях ПРИТ, в одноместном боксе (без отрицательного давления) и под постоянным контролем общего состояния и состояния гемодинамики.

Важным аспектом использования НИВЛ при новой коронавирусной инфекции является применение всех аспектов защиты, позволяющих минимизировать риски заражения: плотное прилегание маски у пациента, отсутствие утечки из-под маски, кооперация пациента и медицинских сотрудников для оперативного решения вопросов дискомфорта, чтобы минимизировать снятие и надевание маски. Все врачи и медицинские работники, контактирующие с пациентом, должны использовать средства индивидуальной защиты (СИЗ) высокой защиты (с обязательным ношением респираторов не менее FFP3, очков, защитного экрана, влагонепроницаемого халата/костюма, перчаток – 3 пары). Как было продемонстрировано в Гонконге, при соблюдении медицинским персоналом всех рекомендаций по использованию правильного типа СИЗ и неукоснительного выполнения правил по ношению и утилизации СИЗ отмечается значительное снижение риска инфицирования [20]. Следует отметить, что за время использования данным пациентом НИВЛ и в течение 14 дней после выписки ни один медицинский работник ФГБУ «НМИЦ кардиологии», занимающийся его лечением, не был инфицирован.

Также, учитывая тяжесть пациентов, находящихся на НИВЛ, важным аспектом является постоянный мониторинг уровня сознания, коммуникация с пациентом (для снижения ажитации и стресса), недопущение избыточной вентиляции и развития повреждения легких вследствие сопротивления пациента СРАР-аппарату, контроль состояния гемодинамики и проявлений дыхательной недостаточности для решения вопроса о необходимости перехода на инвазивную вентиляцию легких.

Таким образом, для пациентов с новой коронавирусной инфекцией возможно применение ступенчатого подхода в

эскалации респираторной поддержки: начиная с оксигенотерапии через носовые канюли, далее при нарастании признаков дыхательной недостаточности (увеличение ЧДД, присоединение вспомогательной дыхательной мускулатуры, снижение SpO₂, снижение индекса оксигенации) использование высокопоточной оксигенации или НИВЛ, а далее при неэффективности НИВЛ и ухудшении состояния – проведение инвазивной вентиляции легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med* 2020; 10.7326/M20-2496. DOI: 10.7326/M20-2496
- Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (19): 1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; 1–8. DOI: 10.1002/jmv.25964
- Michot JM, Albiges L, Chaput N et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14781
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007575
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195 (4): 438–42. DOI: 10.1164/rccm.201605-1081CP
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6825
- Nicolini A, Cilloniz C, Piroddi IG et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: A concise review and update. *Community Acquired Infection* 2015; 2 (2): 46. DOI: 10.4103/2225-6482.159224
- Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Tran K, Cimon K, Severn M et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e35797. DOI: 10.1371/journal.pone.0035797. PMID: 22563403.
- Hui DS, Chow BK, Lo T et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019; 53 (4): 1802339. DOI: 10.1183/13993003.02339-2018
- Simonds AK, Hanak A, Chatwin M et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; 14 (46): 131–72. DOI: 10.3310/hta14460-02
- Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emission of respirable pathogens. *J Occup Environ Hyg* 2005; 2 (3): 143–54. DOI: 10.1080/15459620590918466
- Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.4756. DOI: 10.1001/jama.2020.4756. PMID: 32215590
- NHS (2020). Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected). 2020 March 26.
- Seto WH, Tsang D, Yung RW et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13168-6

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, гл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФGAOY BO «PHIMY им. Н.И. Пирогова». E-mail: alelitvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5918-9969

Елфимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3140-5030

Михайлова Оксана Олеговна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3609-2504

Алексеева Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог 5-го кардиологического отделения гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-5499-0482

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. 5-м кардиологическим отд-нием ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0060-095X

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9853-9087

Певзнер Дмитрий Вольфович – канд. мед. наук, зав. блоком интенсивной терапии отд. неотложной кардиологии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5290-0065

Дулаев Лаврентий Олегович – врач-кардиолог блока интенсивной терапии отд. неотложной кардиологии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8875-0145

Зюряев Илья Тарасович – врач анестезиолог-реаниматолог блока интенсивной терапии отд. неотложной кардиологии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID:0000-0001-5936-8377

Гаман Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. РКТ отд. томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-4132-295X

Aleksandr Yu. Litvin – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alelitvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5918-9969

Evgeniia M. Elfimova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-3140-5030

Oksana O. Mikhailova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-3609-2504

Tatiana A. Alekseeva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0001-5499-0482

Olga A. Sivakova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Nikolai M. Danilov – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Dmitrii V. Pevzner – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-5290-0065

Lavrentii O. Dulaev – cardiologist, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0001-8875-0145

Ilya T. Zyuryaev – anesthesiologist-resuscitator, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID:0000-0001-5936-8377

Svetlana A. Gaman – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-4132-295X

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Компания "Медоксима" является официальным представителем в России компаний
"Sefam" (Франция) | "Itamar Medical" (Израиль) | "ВМС" (Китай).

СРАР(СИПАП) ОБОРУДОВАНИЕ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ СНА

Sefam



АВТОМАТИЧЕСКИЙ СИПАП
ЭЛИТНОГО КЛАССА **S.BOX**
(с интегрированным
увлажнителем) *By STARK*



АВТОМАТИЧЕСКИЙ
СИПАП
**DREAMSTAR AUTO
EVOLVE**

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ СОМНОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБОРУДОВАНИЕ

itamar
medical

WATCH PAT 200



Звонок по России бесплатный

8-800-550-30-50

www.medoxima.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.

СПИРО
МЕДИКАЛ 2

«Dum spiro – spero»
(«Пока дышу – надеюсь»)
Из Овидия

LÖWENSTEIN
medical

Компания «СПИРО МЕДИКАЛ» является официальным и эксклюзивным представителем
в России компании "LÖWENSTEIN MEDICAL" (Германия).

РЕСПИРАТОРНЫЕ
И КАРДИО -
РЕСПИРАТОРНЫЕ
СИСТЕМЫ



ПОЛИСОМНО-
ГРАФИЧЕСКИЕ
СИСТЕМЫ



СИПАП И БИПАП
АППАРАТЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АПНОЭ СНА



Реклама

www.spiromedical.ru

Бесплатный звонок по России: **8-800-550-09-88**

Опыт применения профессионального тонометра для поточного скрининга артериального давления у пациентов в стационарных условиях

В.Е. Валуев[✉], А.В. Бутенко

Филиал №3 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Балашиха, Россия
[✉]vlvaluev@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка возможных преимуществ измерения артериального давления (АД) профессиональным тонометром для поточного скрининга АД, пульса, аритмии (осциллометрический метод) в стационаре перед аускультативным методом измерения АД.

Материалы и методы. Проанализированы 2503 измерения АД осциллометрическим методом у 165 пациентов. Из них 136 человек – в возрасте от 20–21 года и более с указанием на артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе (1-я группа), 29 человек (18–20 лет) – молодые лица с отсутствием АГ в анамнезе (2-я группа).

Результаты. Всего 13,8% участников никогда ранее не измеряли АД; 24,1% из 2-й группы потребовалась гипотензивная терапия по результатам данного исследования. Процент информированности пациентов об уровне АД среди измерявших аускультативным методом – 10 и 100% – осциллометрическим методом. В ходе исследования у 9,5% пациентов из группы 1 при использовании осциллометрического метода измерения выявлены нарушения ритма сердца. Измерение АД осциллометрическим методом одной постовой медицинской сестрой у всех пациентов отделения требует в 2 раза меньше времени по сравнению с измерением аускультативным методом.

Выводы. При измерении АД осциллометрическим методом вне зависимости от возраста и пола наблюдается повышение осведомленности об уровне АГ. С учетом своевременности измерения и подачи данных в историю болезни у стационарных больных для точной и ускоренной коррекции АГ, выявления нарушений ритма сердца предпочтителен выбор профессионального тонометра на основе осциллометрического метода для поточного уточнения АД, пульса, аритмии. При регулярном контроле АД отмечается коррекция поведенческих факторов риска и приверженности гипотензивной терапии.

Ключевые слова: осциллометрический метод, артериальное давление, тонометр, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Валуев В.Е., Бутенко А.В. Опыт применения профессионального тонометра для поточного скрининга артериального давления у пациентов в стационарных условиях. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 30–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200332

Original Article

Experience of using a professional tonometer for in-line blood pressure screening in patients in hospital

Vladimir E. Valuev[✉], Anton V. Butenko

Branch №3 of Burdenko Main Military Clinical Hospital, Balashikha, Russia
[✉]vlvaluev@mail.ru

Abstract

Aim. Evaluation of the possible advantages of measuring blood pressure (BP) with a professional tonometer for in-line screening of blood pressure, pulse, arrhythmia (oscillometric method) in a hospital over measuring blood pressure using the auscultation method.

Methods and outcomes. 2503 blood pressure measurements by the oscillometric method in 165 patients were analyzed. Of these, 136 people were ≥ 20–21 years old with a history of arterial hypertension – AH (1st group) and 29 people were young persons (18–20 years old) with no history of AH (2nd group).

Results. Only 13,3% of participants had never measured BP; 24,1% of the 2nd group required antihypertensive therapy following the results of this study. The percentage of patients' awareness of their BP levels among those who measured BP by the auscultation method and by the oscillometric method was 10 and 100%, correspondently. In the course of the study, heart rhythm alterations were revealed in 9,5% of patients when using the oscillometric method. The measurement of BP in all patients in the department by one desk nurse requires 2 times less time when using the oscillometric method compared to the auscultation method.

Conclusions. When measuring BP by the oscillometric method, regardless of patients' age and gender, their awareness of the level of AH increases. Given a modern character of measurement and submitting data to the medical records in inpatients patients for accurate and quick correction of AH, detection of cardiac arrhythmias, it is preferable to choose a professional tonometer based on the oscillometric method for in-line specification of BP, pulse, arrhythmia. With regular BP monitoring, there is a correction of behavioral risk factors and adherence to antihypertensive therapy are corrected.

Key words: oscillometric method, blood pressure, tonometer, arterial hypertension.

For citation: Valuev V.E., Butenko A.V. Experience of using a professional tonometer for in-line blood pressure screening in patients in hospital. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 30–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200332

Введение

В настоящее время представлено большое количество доказательств роли повышения артериального давления (АД) как независимого предиктора развития острых сердечно-сосудистых событий [1–3]. Артериальная гипертензия (АГ) затрагивает более 1 млрд человек во всем мире, и в России она является самой значимой причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений – остро нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, деменции, хронической болезни почек [2, 3]. Несмотря на развитие системы профилактики, АГ остается недиагностированной у большинства пациентов [4]. АГ может протекать без явных симптомов, и как следствие – на ранних этапах она остается недиагностированной. По данным Росстата за 2017–2018 г., осведомленность о наличии АГ у мужчин составляет 67,5%,

у женщин – 78,9%, среди мужчин при наличии показаний регулярно принимают препараты для снижения уровня АД 39,5%, среди женщин – 60,9%; среди принимающих регулярно препараты достигают целевых значений уровня АД 41,5% мужчин и 53,5% женщин. В конечном итоге эффективный контроль АГ в популяции составляет 14,4% среди мужчин и 30,9% среди женщин [5].

«Базовым» методом измерения АД является осциллометрия, которая остается повсеместной техникой и позволяет точно оценить степень АГ. Главную роль в диагностике и контроле за целевыми уровнями АГ на этапе специализированной медицинской помощи играет суточное мониторирование АД (СМАД) [6]. Однако охватить СМАД 100% пациентов как в стационаре, так и в амбулаторных условиях медицинской помощи не представляется возможным. Для максимально полного охвата наблюдаемого контингента,

Параметры	Пациенты с заведомо известной АГ (1-я группа)	Обследуемые пациенты по поводу прочей кардиологической патологии (2-я группа)
Число, n	136	29
Возраст, лет	58,1±13,2	19±2,1
Пол, n (%)		
• мужчины	104 (76,5)	24 (82,7)
• женщины	32 (23,5)	5 (17,3)
Офисное давление при поступлении	143±11,9	122,5±7,5
Измерение АД более 1 года назад, n (%)	10 (7,3)	25 (86,2)
Прием антигипертензивных препаратов, n (%)	136 (100)	7 (24,1)
Пациенты с повышенным индексом массы тела, n (%)	115 (84,5)	3 (10,3)
Количество выявленных эпизодов аритмий на аппарате, n (%)	13 (9,5)	–

ускорения обследования пациентов в стационаре, точного и многократного измерения АД необходим простой в применении аппарат, который может самостоятельно использоваться пациентом под минимальным контролем медицинского персонала.

Цель работы – оценка возможных преимуществ измерения АД профессиональным тонометром для поточного скрининга АД, пульса, аритмии в стационаре перед аускультативным методом измерения.

Материалы и методы

Профессиональный тонометр для поточного скрининга АД, пульса, аритмии ТМ 2655P заявлен как неинвазивный прибор для массового исследования систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), а также измерения частоты сердечных сокращений для массовых медицинских осмотров сотрудников на предприятиях, в фирмах, спортивных учреждениях, для проведения предварительного контроля АД в приемном покое стационаров. Прибор оснащен автоматической стандартной манжетой, дисплеем, показывающим цифры АД и пульса, а также мини-принтером, который выдает чековый вариант отчета с фиксацией цифр и оценкой степени САД, ДАД, а также частоты сердечных сокращений, наличия аритмии, времени и даты проведения исследования, что позволяет дополнительно визуализировать и документально подтверждать оценку гемодинамики.

За время нахождения профессионального тонометра для поточного скрининга АД, пульса, аритмии в профильном кардиологическом отделении проведено 2503 измерения у 165 пациентов, находившихся на стационарном лечении. Измерения выполняли 136 пациентам из числа добровольцев, имеющих в анамнезе указание на наличие АГ, независимо от давности постановки диагноза и уровня АД при поступлении и находившимся на лечении по поводу гипертонической болезни, в возрасте от 20–21 года и более (1-я группа). Также имели право на проведение измерений обследуемые пациенты (29 человек) по поводу прочей кардиологической патологии, находящиеся на стационарном обследовании (в том числе молодые пациенты, прошедшие врачебную экспертизу) с отсутствием АГ в анамнезе (офисное САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.), ранее не производившие измерения АД, с отсутствием данных о симптоматическом характере АГ и отсутствием ожирения и других основных сердечно-сосудистых факторов риска (2-я группа); табл. 1.

Измерения на приборе ТМ 2655P пациенты проводили самостоятельно под контролем среднего медицинского пер-

При измерении	Аускультативным методом	Осциллометрическим методом
Среднесуточное время, необходимое для оценки АД на отделение 1 постовой медицинской сестрой с занесением данных в медицинскую документацию, мин	25,3±4,2	12,1±2,1
Информированные лица о показателях цифр АД, измеренного различными методами исследования, %	10	100

сонала, около 5–6 измерений в день в присутствии постовой медицинской сестры в положении сидя после 10-минутного отдыха. Соответствующие международные руководящие принципы соблюдались надлежащим образом: манжету оборачивали вокруг плеча, пациента просили держать руку неподвижно во время автоматического измерения, которые начинались с утра, им предшествовала проверка точности осциллометрических измерений по аускультативной технике. Распечатанные «чеки», выданные автоматическим стационарным тонометром, скрепляли в историю болезни для последующей оценки и коррекции антигипертензивной терапии. Как показано в табл. 1, участники из 2-й группы относились к наиболее молодой части пациентов, у которых, ожидаемо, ниже средние САД и ДАД и реже регулярность контроля АД по сравнению с другими возрастными группами. В целом 86,2% участников из 2-й группы и 7,3% участников из 1-й измеряли АД более года назад и относились к категории более молодой части пациентов, у которых, соответственно, ниже распространена патология сердечно-сосудистой системы и АГ. Всего 13,8% участников (2-я группа) никогда не измеряли АД, но среди них наблюдается высокая распространенность неблагоприятных поведенческих факторов риска – курение, заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников.

У части пациентов дополнительно выполняли СМАД.

Кроме того, во время наблюдения секундомером проводили замер времени, которое потрачено на измерение АД одной постовой медицинской сестрой у всего контингента, находящегося в отделении, аускультативным методом исследования, и времени, потраченного на измерения АД осциллометрическим методом. Как показано в табл. 2, существует четкое различие во времени измерения в пользу осциллометрического метода исследования.

За время измерения АД профессиональным тонометром для поточного скрининга АД, пульса, аритмии под контролем среднего медицинского персонала имело место выявление аритмии у лиц с имеющейся кардиальной патологией (13 эпизодов суправентрикулярной аритмии, что составило 9,5% от общего числа использующих данный метод измерения АД). Выявленные эпизоды потребовали медикаментозного вмешательства. При измерении аускультативным методом средним медицинским персоналом подобные эпизоды могли бы не быть выявлены, в том числе в силу субъективных причин. При использовании автоматического прибора у лиц с аритмией цифры АД занижены по сравнению с аускультативным методом измерения, в том числе и при повторных измерениях у одного и того же пациента. Выявленные эпизоды аритмии в дальнейшем помогли сформировать повышенный комплаенс у пациентов с нарушениями ритма и проводимости и более частый контроль АД и пульса.

Выводы

При измерении АД вне зависимости от возраста и пола наблюдается повышение осведомленности об уровне АГ.

Большинство участников исследования из 2-й группы измеряли АД более года назад, что обусловлено молодым возрастом и отсутствием клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что всего 13,8% участников скрининга из 2-й группы никогда ранее не измеряли АД, при этом у них диагностирована высокая популяционная нагрузка неблагоприятными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Мужской пол ассоциирован с большей распространенностью АГ, более низкой приверженностью гипотензивной терапии и как следствие – меньшим достижением целевых уровней АД. У пациентов старших возрастных групп отмечено увеличение частоты встречаемости АГ, это ассоциировано с повышением уровня распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и связанных осложнений.

«Золотым стандартом» для подбора эффективной гипотензивной терапии и достижения целевых цифр АГ по-прежнему является СМАД. Однако для точной и ускоренной коррекции АГ в популяции стационарных больных, обнаружений нарушений ритма следует выбрать профессиональный тонометр для поточного измерения АД, пульса, выявления аритмии. Учитывая скорость измерения и своевременную подачу данных в историю болезни, данный тонометр позволяет оперативно корректировать терапию и добиваться нормотензии в 1-е сутки. Прибор стал неотъемлемой частью и «рычагом» облегчения процедуры наблюдения за состоянием пациентов, самостоятельного измерения АД под контролем постовой медицинской сестры, что следует расценить как возможную оптимизацию рабочего процесса постовой медицинской сестры за счет сокращения рабочего времени, потраченного на проведение измерения АД всем пациентам кардиологического отделения.

Ключевой особенностью осциллометрического метода измерения стали погрешности (занижение результата) в измерении АД у пациентов с частой желудочковой экстрасистолией, фибрилляцией и трепетанием предсердий, что указано в руководстве по использованию прибора.

Применение электронного прибора ТМ 2655Р с визуализацией результата на дисплее и в печатном отчете имеет преимущество перед механическим тонометром в плане повышения информированности пациентов о «базовых» и «целевых» уровнях АД. Это ассоциируется с возможным повышением комплаенса пациентов, коррекцией поведенческих факторов риска и приверженности гипотензивной терапии.

Применение электронного прибора ТМ 2655Р следует рассматривать как оптимальную опцию для скринингового исследования пациента в приемном покое стационара, при проведении массовых медицинских осмотров и углубленных медицинских осмотров в стационарах и воинских коллективах, где существенную роль играет время обследо-

вания 1 пациента, может служить одним из методов исследования АД для оценки риска сердечно-сосудистых катастроф в ближайшие 10 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 191 million participants. *Lancet* 2017; 389 (10064): 37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Olsen MH, Angell SY, Asma S et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016; 388 (10060): 2665–712. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. et al. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
4. Yusuf S, Wood D, Dalston J, Reddy KS. The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention. *Lancet* 2015; 386 (9991): 3994–02. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60265-3
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc* 2013; 310 (9): 959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
6. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. [Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltinov I.E. et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia. The results of 2003–2010 Federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10 (1): 9–13 (in Russian).]
7. Adler AJ, Prabhakaran D, Bovet P et al. Reducing cardiovascular mortality through prevention and management of raised blood pressure: a World Heart Federation roadmap. *Glob Heart* 2015; 10 (2): 111–22. DOI: 10.1016/j.ghart.2015.04.006
8. Schlaich MP, Carrington M. May measurement month 2017—a concerted global effort to raise awareness of elevated blood pressure. *J Hum Hypertens* 2018; 32 (5): 319–20. DOI: 10.1038/s41371-017-0006-1
9. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M et al., on behalf of the MMM Investigators May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health* 2018; 6 (7): e736–e743. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30259-6
10. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (4): 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 (in Russian).]
11. Robitaille C, Dai S, Waters C et al. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. *Can Med Assoc J* 2012; 184 (1): E49–56. DOI: 10.1503/cmaj.101863

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Валуев Владимир Евгеньевич – канд. мед. наук, нач. кардиологического отделения филиала №3 «ФГБУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: vlvaluev@mail.ru

Бутенко Антон Викторович – ст. ординатор кардиологического отделения филиала №3 «ФГБУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: antoxabutenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5603-0183

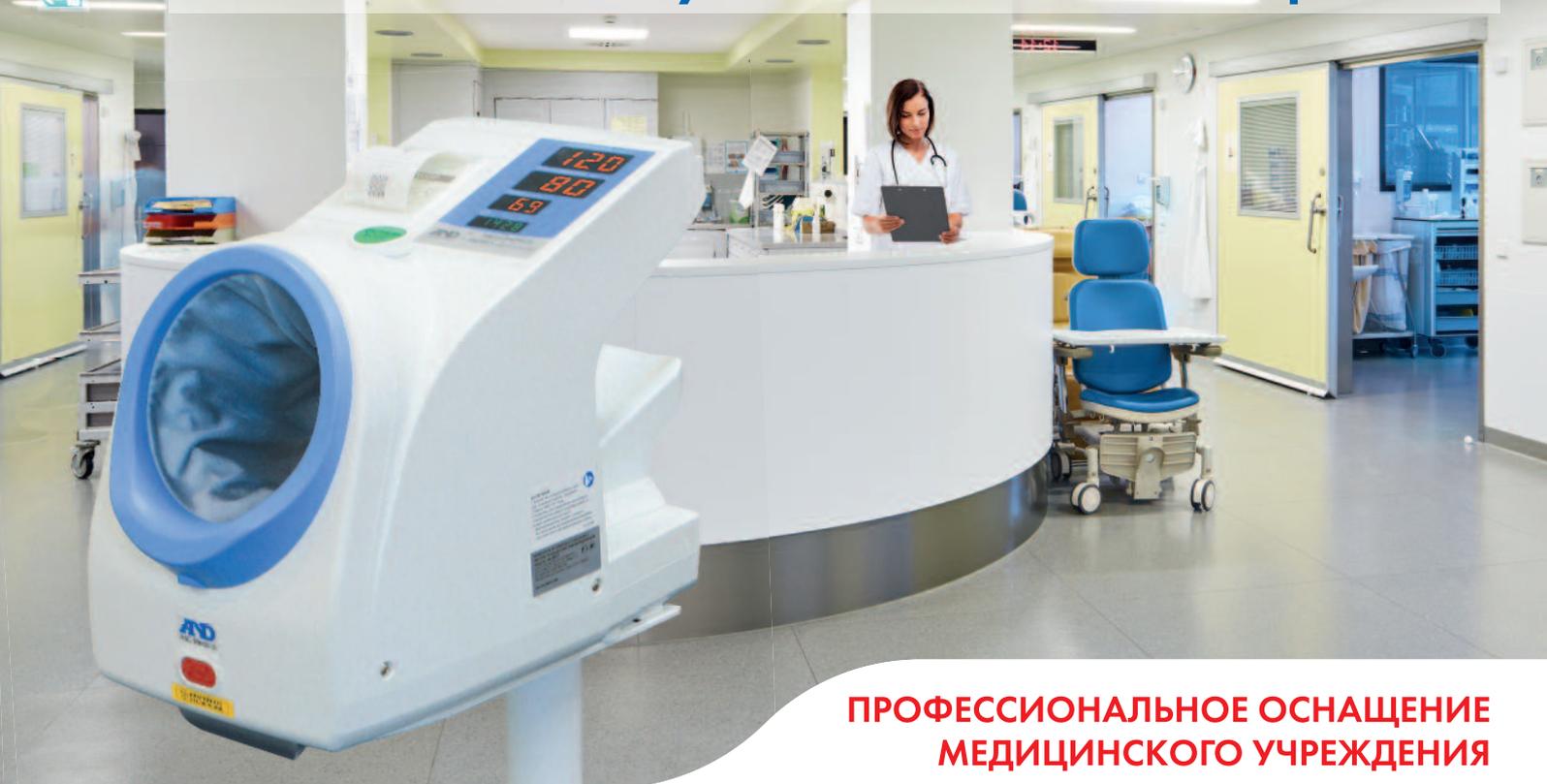
Vladimir E. Valuev – Cand. Sci. (Med.), Branch №3 of Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: vlvaluev@mail.ru

Anton V. Butenko – Resident, Branch №3 of Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: antoxabutenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5603-0183

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Профессиональный японский автоматический измеритель артериального давления и пульса с индикацией аритмии



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

- Простое и удобное измерение без участия медперсонала
- Снижает расходы на стационарное и амбулаторное лечение и наблюдение сердечно-сосудистых заболеваний до 20% *
- Экономит на каждом пациенте до 2 минут времени, т.к. он самостоятельно измеряет артериальное давление *
- Распечатывает измерение на чеке с оценкой состояния обследуемого, выводит информацию на экран, отправляет данные в электронную карту пациента медицинской информационной системы ЛПУ
- Используется для установки на сестринский пост любого отделения, где есть потребность в мониторинге артериального давления
- Измеряет на любой руке
- Ресурс до 1 000 000 измерений, срок службы 10 лет
- Высокая точность, надежность, скорость (измерение от 40 секунд)
- Имеет возможность подключения к компьютеру/серверу

Широкие возможности настройки – под нужды ЛПУ!



Трудности диагностики и варианты клинического течения гипертрофической кардиомиопатии у больных пожилого возраста

Н.С. Крылова^{1,2}, М.Ю. Маслова¹, Н.Г. Потешкина^{1,2}, Е.А. Ковалевская², Г.Б. Селиванова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ krylova_n@list.ru

Аннотация

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание с морфологической аномалией сократительных белков миокарда, проявляющееся асимметричной гипертрофией миокарда левого желудочка. В настоящее время существуют данные, что частота ГКМП в популяции может составлять до 1:200, а не 1:500, как традиционно считалось. В ранних работах по ГКМП данное заболевание всегда характеризовалось как патология молодого и среднего возраста с высоким риском внезапной сердечной смерти. В настоящее время общепризнанным является факт возможности пациентов с ГКМП доживать до пожилого и старческого возраста при доброкачественном течении заболевания. Наличие сопутствующей патологии у таких пациентов вносит свой вклад в клиническую картину болезни. В данной статье освещены проблемные вопросы диагностики ГКМП у лиц пожилого возраста с акцентом на дифференциальную диагностику ГКМП и гипертрофию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. Отдельно затронута тема дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца при ГКМП. Описаны особенности течения ГКМП в пожилом возрасте. Представлены данные по факторам, влияющим на прогноз у пожилых пациентов с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, пожилой возраст, дифференциальная диагностика, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, прогноз.

Для цитирования: Крылова Н.С., Маслова М.Ю., Потешкина Н.Г. и др. Трудности диагностики и варианты клинического течения гипертрофической кардиомиопатии у больных пожилого возраста. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 34–38. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200287

Review

Difficulties in diagnosis and variants of the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in elderly patients

Natalia S. Krylova^{1,2}, Maria Yu. Maslova¹, Natalia G. Poteshkina^{1,2}, Elena A. Kovalevskaya², Galina B. Selivanova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

✉ krylova_n@list.ru

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined disease with a morphological abnormality of myocardial contractile proteins, manifested by asymmetric left ventricular myocardial hypertrophy. Currently, there is evidence that the HCM incidence rate in the population can be up to 1:200, as opposed to the traditionally quoted 1:500. In early works on HCM, this disease has been mostly perceived as a pathology of young and middle age with a high risk of sudden cardiac death. Now it is generally accepted that patients with HCM are likely to reach the old or even geriatric age subject to the benign course of the disease. Comorbidity in such patients contributes to the clinical aspect of the disease. The article deals with problem areas of HCM diagnostics in elderly patients with an emphasis on differential diagnosis of HCM and left ventricular hypertrophy as part of hypertension. It contains a discussion of differential diagnosis of ischemic heart disease in HCM. The authors also focus on the specifics of the course of HCM in old age patients and present factors affecting the prognosis for this group of patients.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, advanced age, differential diagnosis, ischemic heart disease, arterial hypertension, atrial fibrillation, prognosis.

For citation: Krylova N.S., Maslova M.Yu., Poteshkina N.G. et al. Difficulties in diagnosis and variants of the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in elderly patients. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 34–38. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200287

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – первичное генетически детерминированное заболевание сердца, характеризующееся изменением в структуре саркомерных белков миокарда и проявляющееся выраженной, часто асимметричной гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) с уменьшением размера его полости и развитием диастолической дисфункции. Ключевым моментом в диагностике ГКМП является отсутствие нагрузки давлением или объемом на миокард, способной спровоцировать развитие той степени гипертрофии, которая выявлена у обследуемого пациента, а также инфилтративных заболеваний и болезней накопления [1].

В соответствии с клиническими рекомендациями специалистов Американского общества кардиологов (ACCF/АНА) и Европейского общества кардиологов (ESC) распространенность ГКМП составляет 1:500 случаев в общей взрослой популяции [1, 2]. Однако поиск патогенных ГКМП-ассоциированных саркомерных мутаций в популяции (Framingham Heart Study, Jackson Heart Study, 2012) выявил их наличие у 0,6% населения, что подразумевает более высокую распространенность этого заболевания – 1:200 [3], что делает акту-

альной своевременную диагностику с учетом риска развития осложнений или жизнеугрожающих состояний. В ранних работах по ГКМП описание заболевания ограничивалось в основном пациентами молодого возраста с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [4]. В настоящее время общепризнанной считается возможность выявления ГКМП в любом периоде жизни человека. По современным данным, среди больных ГКМП лица пожилого и старческого возраста составляют от 18 до 30% [5, 6]. Знание особенностей течения ГКМП у пожилых пациентов имеет решающее значение в выявлении данного заболевания и назначении адекватного медикаментозного и хирургического лечения с целью улучшения прогноза у больных.

К настоящему времени у пациентов с ГКМП выявлено около 50 генов более чем с 1500 различными генными мутациями (гены, кодирующие тяжелые цепи β-миозина, миозинсвязывающий протеин С, сердечные тропонины Т, С, I и др.), являющимися причиной возникновения данного заболевания. Генетические варианты у пациентов ГКМП пожилого возраста изучены в ряде исследований [7–9]. Имеются данные, что у больных старше 60 лет с доб-

рокачественным течением ГКМП, ассоциированным с поздней манифестацией заболевания, меньшей степенью гипертрофии и низкой частотой ВСС, чаще обнаруживались мутации миозинсвязывающего протеина С (MYBPC3): R1002Q, R326Q, T59A [7, 8]. При этом наряду с мутацией в гене MYBPC3 у пациентов старше 60 лет могут обнаруживаться мутации в гене α -тяжелой цепи миозина (MYH6) R795Q и тропонина I P82S и D196N [9–11].

Многими авторами отмечено, что среди пожилых пациентов с ГКМП преобладают женщины. В исследовании E. Rowin и соавт. женщины пожилого возраста с ГКМП встречались чаще, чем среди молодых – 56 и 26% соответственно [12]. T. Gurta и соавт. в своем исследовании среди пожилых больных ГКМП (средний возраст 71,4±13,9 года) наблюдали 60,7% женщин [13]. В исследовании А.А. Поляковой и соавт. в группе пациентов пожилого возраста с ГКМП женщины составили 63% (n=82), а мужчины – 37% (n=49) [14]. Существует мнение, что генетические и эндокринные факторы, влияющие на степень выраженности фенотипических проявлений ГКМП, обуславливают ее отсроченную манифестацию у пациенток [15].

Актуальной проблемой у больных пожилого возраста является трудность диагностики ГКМП при наличии артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Ранее считалось, что для ГКМП характерна гипотония из-за наличия синдрома малого выброса и внутрижелудочковой обструкции. В настоящее время общепризнанной является возможность сочетания АГ и ГКМП. Распространенность АГ у пожилых пациентов с ГКМП, по разным оценкам, составляет 18,3–62% [16–18]. В исследовании T. Kato и соавт. у 34 обследованных больных с ГКМП сочетание ГКМП и АГ диагностировано в 20% случаев. Средний возраст составил 53,5±7,4 года [16]. При обследовании 113 больных ГКМП в возрасте 60±13 лет R. Karam и соавт. диагностировали сопутствующую АГ у 34,2%. Пациенты с ГКМП в сочетании с АГ были старше по возрасту (60±13 vs 49,7±18 лет; $p<0,001$) [17]. В работе F. Aslam и соавт. при обследовании 196 пациентов пожилого возраста (65±13 лет) с ГКМП в 62% случаях наблюдалась АГ [18]. Следовательно, частота выявления АГ возрастает по мере увеличения возраста больных ГКМП.

Таким образом, одним из важных в теоретическом и практическом аспектах вопросов остается дифференциальная диагностика ГКМП и гипертрофии миокарда ЛЖ при наличии АГ. Эта проблема особенно актуальна для пожилых пациентов, у которых ГКМП может остаться своевременно не диагностированной из-за наличия АГ. Для правильной постановки диагноза необходимо учитывать клинические данные. К примеру, для АГ нехарактерны обмороки при физической нагрузке. При ГКМП развитие обморочных состояний на фоне физических или эмоциональных нагрузок обусловлено сложными нарушениями регуляции сосудистого тонуса. Наличие семейного анамнеза ГКМП и ВСС у родственников 1-й линии родства дает основание предполагать наличие ГКМП. Кроме того, у пациентов пожилого возраста необходимо учитывать характер гипертрофии ЛЖ и особенности внутрисердечной гемодинамики, выявляемые по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Для АГ более характерна симметричная гипертрофия ЛЖ, когда межжелудочковая перегородка (МЖП) и задняя стенка ЛЖ имеют примерно одинаковую толщину. У пациентов с ГКМП чаще имеет место асимметричная гипертрофия МЖП. Однако у пожилых пациентов с АГ может встречаться вариант гипертрофии ЛЖ с преимущественным утолщением базальных отделов МЖП, что может затруднять диагностику [6]. При наличии толщины переднебазального сегмента МЖП >12 мм и отношении толщины МЖП (базальный сегмент/средний сегмент) больше 1,5 необходимо проведение дифференциальной диагностики

между ГКМП и базальной септальной гипертрофией при АГ у пожилых. Толщина МЖП >15 мм и толщина задней стенки ЛЖ >12 мм свидетельствуют в пользу ГКМП, а менее – в пользу АГ. Наконец, наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) и переднесистолического движения створки митрального клапана характерны для ГКМП. В случаях, когда сложно дифференцировать гипертрофию ЛЖ эхокардиографически, рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием. Выявляемое по данным магнитно-резонансной томографии позднее усиление сигнала гадолиния интрамиокардиально в зоне с наиболее выраженной гипертрофией ЛЖ свидетельствует в пользу ГКМП [1, 6].

Генетическое исследование у пожилых пациентов с ГКМП в клинической практике ограничено, так как в большинстве случаев дает отрицательный результат, а положительный тест выявляется лишь в 10% случаев [6]. Возможно, данная ситуация связана с применением панелей генов для секвенирования, включающих не все участки генома, ответственные за развитие ГКМП. Поэтому отрицательный результат генетического анализа не является поводом для исключения ГКМП. Эндомиокардиальная биопсия и гистологическое исследование при ГКМП обнаруживают гипертрофию и беспорядочное расположение кардиомиоцитов (disarray) с участками интерстициального фиброза различной степени выраженности. Однако инвазивность и высокая стоимость методики ограничивают ее клиническое применение, за исключением случаев, когда подозреваются инфильтративные и воспалительные заболевания сердца или болезни накопления (ПbС) [1].

Зачастую дифференциальная диагностика ГКМП и гипертрофии ЛЖ при АГ может быть выполнена *ex juvantibus*, т.е. в результате проведенного лечения. A. Takeda, N. Takeda в своем исследовании продемонстрировали, что длительная терапия (12 мес) ингибиторами АПФ приводила к регрессии гипертрофии ЛЖ у 20 пожилых больных (средний возраст 61±10 лет) АГ с регрессом массы миокарда ЛЖ с 234±9 до 198±26 г ($p<0,01$). При этом масса миокарда ЛЖ у 15 пожилых больных (средний возраст 61±23 года) ГКМП изменилась незначительно (с 305±85 до 285±90 г; $p>0,05$) [19].

В рамках сопутствующей патологии у больных ГКМП с возрастом кроме АГ зачастую присоединяется ИБС. Среди больных ГКМП старше 45 лет ИБС как сопутствующее заболевание встречается примерно в 25% случаев, а у больных старше 60 лет ее распространенность достигает уже 50–75% [20]. D. Shin и соавт. при исследовании 98 пациентов с ГКМП выявили сопутствующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) более 50% у 31 (31,6%) пациента по данным коронароангиографии (КАГ). При этом диагностированы одно-, двух- или трехсосудистое поражение и стеноз ствола левой КА – в 15,3, 9,2, 6,1 и 1,0% соответственно, средний возраст пациентов составил 61,45±9,78 года [21]. В исследовании P. Sorajja и соавт. среди 433 пациентов с ГКМП в среднем возрасте 63±15 лет атеросклеротическое поражение КА по данным КАГ диагностировано у 230 (53,1%) больных. У 114 (26%) лиц в возрасте 69±10 лет зафиксировано тяжелое поражение КА, обусловленное гемодинамически значимым стенозом (более 50%) одного и более сосудов, что сочеталось с более высоким функциональным классом (ФК) стенокардии. Кроме того, такое поражение КА ассоциировалось с высоким риском сердечной смерти (относительный риск – ОР 2,15, 95% доверительный интервал – ДИ 1,27–3,70; $p=0,004$) [22].

Проблема диагностики сочетания ГКМП и ИБС у пациентов старшего возраста представляет достаточно непростую задачу для клинициста. С одной стороны, у пожилых пациентов с ГКМП сочетание изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) с клинической картиной стенокардии нередко приводит к гипердиагностике ИБС, при этом ГКМП остается нераспознанной. С другой стороны, у пожилого паци-

ента с ГКМП легко пропустить сопутствующую ИБС, объясняя ангинозные боли относительной ишемией миокарда. Ангинозная боль при ГКМП имеет многофакторный характер, а приступы стенокардии являются частью симптомокомплекса больных даже при отсутствии атеросклероза КА. Исследователями D. Sado и J. Iqbal представлен случай обструктивной ГКМП у больной 78 лет без коронарного анамнеза, поступившей в приемное отделение больницы с впервые развившимся эпизодом выраженных болей за грудиной в покое. При обследовании выявлен громкий систолический шум вдоль левого края грудины. Зафиксировано повышение уровня тропонина I в 4 раза выше нормы. Однако при проведении КАГ стенотическое поражение КА не выявлено. Диагноз ГКМП верифицирован по ЭхоКГ, в результате которой обнаружена обструкция ВТЛЖ с максимальным градиентом до 123 мм рт. ст. [23].

В работе Е.А. Ковалевской и соавт. описан случай пациента пожилого возраста, у которого изначально имелись клиническая картина стенокардии и ишемические изменения на ЭКГ при апикальной форме ГКМП [20]. В связи с изменениями на ЭКГ проводилась КАГ, по результатам которой атеросклеротическое поражение КА не выявлено. Через 6 лет в связи с учащением приступов стенокардии повторно выполнена КАГ и выявлен стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой ветви 95%. Таким образом, присоединение ИБС в пожилом возрасте у больного с апикальной формой ГКМП усугубило клиническую картину заболевания [20].

Сочетание ГКМП и ИБС у пациентов пожилого возраста может ухудшать течение и прогноз заболевания. В исследовании P. Sorajja и соавт. оценена 10-летняя общая выживаемость среди пациентов с ГКМП в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения коронарного русла, которая составила 77% для пациентов без ИБС, 70,5% у больных с умеренным атеросклерозом КА и 46,1% у пациентов с тяжелым поражением КА. При этом если в качестве конечной точки избиралась смерть от кардиальных причин, то выживаемость составляла 62,3, 81,0 и 80,9% соответственно ($p=0,009$). Для конечной точки ВСС выживаемость составила 77,4, 93,2 и 90,3% соответственно ($p=0,01$). Стоит отметить, что среди больных ГКМП не выявлено достоверного улучшения выживаемости при реваскуляризации по сравнению с теми, кто получал медикаментозную терапию [22].

При ГКМП выделяют 5 основных вариантов течения заболевания:

- стабильное течение, которое характеризуется минимальными клиническими проявлениями или отсутствием симптомов заболевания;
- развитие фибрилляции предсердий (ФП) и связанных с ней осложнений;
- прогрессирующее течение, характеризующееся ранним появлением первых клинических симптомов, ишемии и прогрессивным течением хронической сердечной недостаточности (ХСН);
- вариант «конечная стадия» заболевания;
- ВСС [24].

При этом возникает закономерный вопрос: существуют ли особенности течения ГКМП у пожилых пациентов?

У больных пожилого возраста наиболее часто наблюдаются первые два варианта развития заболевания, так как клинические проявления ГКМП манифестируют достаточно поздно и могут носить относительно доброкачественный характер. При стабильном течении ГКМП у пациентов пожилого и старческого возраста диагноз в большинстве случаев устанавливается случайно при обследовании по поводу других кардиальных и некардиальных заболеваний. У малосимптомных больных ГКМП часто диагностируют на основании изменений на ЭКГ (признаки гипертрофии миокарда ЛЖ с нарушением процессов реполя-

ризации), при выслушивании шумов в сердце или проведении ЭхоКГ (необъяснимая асимметричная гипертрофия ЛЖ, более выраженная в базальных сегментах МЖП) [25].

В исследовании В. Марон и соавт. 2013 г. из 428 больных ГКМП 279 (65%) пациентов являлись лицами пожилого возраста (средний возраст 73 ± 7 лет). Большинство пациентов ($n=245$; 88%) либо не имели симптомов, либо имели клинические проявления на уровне II ФК ХСН [26]. Чрезвычайно интересным представляется более раннее сообщение В. Марон и соавт. о больных ГКМП, достигших критерия долгожителей (90 лет и старше). Из 1297 пациентов с ГКМП 26 (2,0%) достигли возраста 90 лет и старше, большинство из которых женщины (69%). Диагноз ГКМП, как правило, устанавливался в возрасте от 61 до 92 лет при обследовании больных по поводу шумов в сердце, наличии в семье родственников с ГКМП или симптомов ХСН [27]. Таким образом, при стабильном течении ГКМП пациенты доживают до пожилого и старческого возраста, и в связи с малосимптомным течением заболевание длительное время может оставаться нераспознанным.

Развитие ФП и связанных с ней осложнений является одним из вариантов течения ГКМП у лиц пожилого возраста. ФП при ГКМП развивается в 4–6 раз чаще, чем в общей популяции [26]. Частота диагностики ФП у больных ГКМП составляет около 22% и повышается на 2% ежегодно в возрасте старше 60 лет [1]. Патогенез ФП при ГКМП обусловлен длительной перегрузкой и увеличением размеров левого предсердия на фоне уменьшения объема ЛЖ с его выраженной диастолической дисфункцией. ФП неблагоприятно влияет на течение и исход ГКМП. У пациентов старшего возраста как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП в 8 раз увеличивается риск развития сердечной недостаточности и инсульта (с ежегодной частотой 27,1%) [1, 24]. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений антикоагулянтная терапия при ГКМП назначается при наличии ФП независимо от количества баллов по шкале CHA₂DS₂VASc [1]. В исследовании T. Tsuda и соавт. сопоставлялся риск тромбоэмболических осложнений при ФП у пожилых больных ГКМП по сравнению с остальной популяцией. Обследованы 2374 пациента в возрасте 71 ± 10 лет, из них 170 – с ГКМП (69 ± 11 лет). Авторы показали, что у пожилых пациентов с ГКМП ФП сопровождалась риском тромбоэмболических осложнений даже при низких баллах по шкале CHAD₂ (ОР 6,06, 95% ДИ 2,71–13,6; $p<0,0001$) или по шкале CHA₂DS₂VASc (ОР 5,82, 95% ДИ 1,99–17,1; $p=0,0013$) по сравнению с пациентами без ГКМП [28]. Данные результаты продемонстрировали необходимость назначения антикоагулянтов без учета шкал риска тромбоэмболических осложнений. В исследовании S. Naruki и соавт., включавшем 593 пациента с ГКМП и сердечбиением в анамнезе, установлено, что наряду с увеличением размера левого предсердия (ОР 3,77 (95% ДИ, 1,78–8,00; $p<0,001$) пожилой возраст (ОР 1,04, 95% ДИ 1,02–1,07; $p<0,001$) является фактором риска тромбоэмболических событий даже в отсутствие документированных эпизодов ФП [29].

Помимо увеличения риска тромбоэмболических осложнений у пожилых пациентов с ГКМП и ФП наблюдается выраженное прогрессирование ХСН [24]. Это обусловлено падением сердечного выброса в связи с уменьшением наполнения ЛЖ в отсутствие полноценного систолического вклада предсердий и тахикардией. По тактике ведения пациентов, восстановление и сохранение синусового ритма имеет решающее значение для данной категории больных. Влияние ФП на прогноз у лиц с ГКМП продемонстрировано во многих работах. В исследовании RYOMA показано, что у пожилых больных ГКМП ($n=261$) наличие ФП чаще приводит к развитию ХСН III–IV ФК по NYHA (36% vs 1%) и тромбоэмболических осложнений (15% vs 2%), $p<0,001$ по сравнению с пациентами без ФП [30]. В другом одноцентровом исследовании оценивали влияние ФП у пациентов с

ГКМП (n=3673) на показатели смертности. ФП наблюдалась у 650 (18%) человек, и они были старше по сравнению с пациентами без ФП (n=3023, 82%; 60±14 лет vs 54±16 лет; $p<0,001$). Пациенты с ФП имели более выраженную симптоматику по сравнению с пациентами без ФП, проявляющуюся одышкой (82% vs 75%; $p<0,001$) и симптомами ХСН III–IV ФК (46% vs 39%; $p=0,002$). В течение 4,1 года наблюдения умерли 1069 (29%) пациентов с ГКМП. Ежегодные показатели смертности составили 4,7% в общей популяции ГКМП. У пациентов с ФП зафиксирован более высокий уровень общей ежегодной смертности по сравнению с пациентами с синусовым ритмом – 6,9% vs 4,4%. Риск общей смертности, согласно модели Кокса, оказался выше в группе пациентов с ГКМП и ФП (1,76; ДИ 95%, 1,51–2,03; $p<0,001$) [31]. Таким образом, для пожилых пациентов ГКМП характеризуется длительным бессимптомным или малосимптомным течением. Вместе с тем у больных ГКМП пожилой возраст ассоциирован с увеличением риска развития ФП и связанными с ним осложнениями, что подчеркивает необходимость выбора тактики поддержания синусового ритма у данной категории больных [24].

Вопрос о факторах, определяющих прогноз у больных ГКМП пожилого возраста, является весьма сложным и противоречивым. Частота ВСС при ГКМП в общей популяции составляет 1% в год [1]. У пациентов с ГКМП пожилого возраста ВСС встречается существенно реже по сравнению с молодыми [32]. В исследовании В. Марон и соавт. (n=428) продемонстрировано, что клинические факторы, которые ассоциированы с риском ВСС у молодых пациентов, не всегда имеют то же самое значение у пациентов более старшего возраста. По данным исследования клинически стабильные пациенты с ГКМП, достигшие возраста старше 60 лет, ассоциировались с низкой частотой случаев ВСС – 0,2% в год [26]. Отмечено, что прогностической ценностью в отношении риска развития ВСС у пожилых пациентов обладают необъяснимые обмороки в анамнезе, случаи ВСС у родственников 1-й линии, а также эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии [26].

Если для молодых пациентов наиболее вероятным фатальным исходом является ВСС, то основной причиной смерти у больных ГКМП пожилого возраста – прогрессирующая недостаточность кровообращения, тромбоэмболические осложнения и некардиальная патология.

В исследовании D. Javidgonbadi и соавт. оценили структуру и факторы риска смертности у пациентов пожилого возраста с обструктивной формой ГКМП. Из 251 больного ГКМП (средний возраст 62±20 года) от ХСН скончались 62% пациентов, ВСС – 17%, эмболического инсульта – 12%, инфаркта миокарда – 8%. По результатам исследования авторы заключили, что прогрессирование ХСН является самой частой причиной смерти у пожилых больных ГКМП, а ее поздними независимыми предикторами при многомерном регрессионном анализе Кокса явились женский пол ($p=0,003$), градиент обструкции ВТЛЖ≥50 мм рт. ст. ($p=0,032$) и сопутствующая АГ ($p=0,031$) [32].

В исследовании В. Марон и соавт. сравнивалась смертность пациентов с ГКМП пожилого возраста со смертностью в сопоставимой по возрасту общей популяции США. Общая смертность была выше у пожилых пациентов с ГКМП: стандартизованный коэффициент смертности составил 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8; $p<0,001$). В исследовании смертность больных ГКМП преимущественно обусловлена сопутствующей некардиальной патологией, а не основным заболеванием [26]. Смерть от некардиальных причин вызвана в основном онкологическими заболеваниями (n=28), полиорганной недостаточностью (n=4), желудочно-кишечными кровотечениями (n=4) и хронической обструктивной болезнью легких (n=4). Прогрессирующая сердечная недостаточность и тромбоэмболические осложнения явились причиной смерти только у 3,7% больных в возрасте 72±8 лет [26]. В другом

ранее указанном исследовании В. Марон и соавт. при анализе летальных исходов в когорте пациентов 90 лет и старше ГКМП не являлась основной причиной смерти ни у одного пациента (n=20). Сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ГКМП, имели место у 13 (50%) пациентов, включая прогрессирующую ХСН, ФП и нефатальный эмболический инсульт [27].

Таким образом, пациенты с ГКМП старше 60 лет имеют низкий риск смертности, связанной с ГКМП, включая ВСС, даже при наличии факторов ее риска. Такие данные свидетельствуют не в пользу выбора агрессивной профилактики ВСС у больных ГКМП путем имплантации кардиовертера-дефибриллятора в пожилом возрасте. Другие кардиальные или некардиальные сопутствующие заболевания у пожилых пациентов оказывают большее влияние на их выживаемость, чем сама ГКМП.

Заключение

Проблема несвоевременной диагностики ГКМП у пожилых больных обусловлена частым наличием коморбидной кардиальной патологии – АГ и ИБС, под маской которых ГКМП длительно может оставаться незамеченной. Оценка состояния КА по данным КАГ у пожилых пациентов с ГКМП и симптомокомплексом ишемии миокарда имеет важное значение для своевременного выявления ИБС и прогноза заболевания. ГКМП у пациентов пожилого возраста характеризуется длительным бессимптомным или малосимптомным течением, а диагноз может устанавливаться случайно или спустя многие годы после появления симптомов ГКМП. Сопутствующие кардиальные и некардиальные заболевания у пациентов пожилого возраста с ГКМП влияют на прогноз и представляют большую угрозу для долгосрочной выживаемости, чем наличие самой ГКМП. Осведомленность врачей о данной патологии и ее своевременное выявление имеют чрезвычайно важное значение, так как могут повлиять на дальнейшую тактику ведения, течение и прогноз заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35 (39): 2733–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: e153–e203.
3. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (12): 1249–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
4. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO et al. Hypertrophic Cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1987; 316 (14): 844–52. DOI: 10.1056/nejm198704023161405
5. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 480–7.
6. Canepa M, Pozios I, Vianello PF et al. Distinguishing ventricular septal bulge versus hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Heart* 2016; 102 (14): 1087–94. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308764
7. Hata Y, Ichimata S, Yamaguchi Y et al. Clinicopathological and Genetic Profiles of Cases with Myocytes Disarray – Investigation for Establishing the Autopsy Diagnostic Criteria for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Clin Med* 2019; 8 (4): 463. DOI: 10.3390/jcm8040463
8. Mademont-Soler I, Mates J, Yotti R et al. Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0181465.
9. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10 (1): 9–16.
10. Niihara, H. Sarcomere Protein Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy of the Elderly. *Circulation* 2002; 105 (4): 446–51. DOI: 10.1161/hc0402.102990

11. Razmara E, Garshashi M. Whole-exome sequencing identifies R1279X of MYH6 gene to be associated with congenital heart disease. *BMC Cardiovasc Dis* 2018; 18 (1): 137. DOI: 10.1186/s12872-018-0867-4
12. Rowin EJ, Maron MS, Wells S et al. Impact of Sex on Clinical Course and Survival in the Contemporary Treatment Era for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2019; 8 (21): e012041. DOI: 10.1161/JAHA.119.012041
13. Gupta T, Harikrishnan P, Kolte D et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med* 2015; 128 (8): 879–87.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.02.025
14. Полякова А.А., Баранова Е.И., Семернин Е.Н. и др. Гендерные различия клинического течения и ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте. *Рос. кардиологический журн.* 2018; 2: 13–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-13-18 [Poliakova A.A., Baranova E.I., Semernin E.N. et al. Gendernye razlichia klinicheskogo techeniia i remodelirovaniia serdtsa pri idiopaticheskoi gipertroficheskoi kardiomiopatii v pozhilom vozraste. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2018; 2: 13–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-13-18 (in Russian).]
15. Van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ et al. Effect of Gender and Genetic Mutations on Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2018; 122 (11): 1947–54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.040
16. Kato TS. Discrimination of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy From Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy on the Basis of Strain Rate Imaging by Tissue Doppler Ultrasonography. *Circulation* 2004; 110 (25): 3808–14. DOI: 10.1161/01.cir.0000150334.69355.00
17. Karam R, Lever HM, Healy BP. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13 (3): 580–4. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90596-2
18. Aslam F, Haque A, Foody J, Shirani J. The Frequency and Functional Impact of Overlapping Hypertension on Hypertrophic Cardiomyopathy: A Single-Center Experience. *J Clin Hypertens* 2010; 12 (4): 240–5. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00251.x2010
19. Takeda A, Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29 (11): 2961–5.
20. Ковалевская Е.А., Крылова Н.С., Потешкина Н.Г. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с ишемической болезнью сердца: 6-летняя история наблюдения. *Рос. кардиологический журн.* 2018; 9: 48–53. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-48-53 [Kovalevskaia E.A., Krylova N.S., Poteshkina N.G. et al. Gipertroficheskaiia kardiomiopatiiia v sochetanii s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa: 6-letniaia istoriia nabludeniia. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2018; 9: 48–53. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-48-53 (in Russian).]
21. Shin DG, Son J-W, Park JY et al. Impact of coronary artery anatomy on clinical course and prognosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: analysis of coronary angiography and computed tomography. *Korean Circ J* 2015; 45 (1): 38–43. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.1.38
22. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108 (19): 2342–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF
23. Sado DM, Iqbal J. Hypertrophic cardiomyopathy in older patients. *Clin Med (Lond)* 2010; 10 (2): 196–8. DOI: 10.7861/clinmedicine.10-2-196
24. Каплунова В.Ю., Шакар'янц Г.А., Кожевникова М.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к фармакотерапии. *Клин. мед.* 2017; 95 (12): 1061–9. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1061-1069 [Kaplunova V.Iu., Shakar'iants G.A., Kozhevnikova M.V. et al. Gipertroficheskaiia kardiomiopatiiia: formy i varianty techeniia, podkhody k farmakoterapii. *Klin. med.* 2017; 95 (12): 1061–9. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1061-1069 (in Russian).]
25. Полякова А.А., Гудкова А.Я., Крутиков А.Н. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD. *Артериальная гипертензия.* 2018; 24 (1): 29–40. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40 [Poliakova A.A., Gudkova A.A., Krutikov A.N. et al. Gipertroficheskaiia kardiomiopatiiia v starshei vozrastnoi grupe: vliianie faktorov kardiometabolicheskogo riska i polimorfizma gena MADD. *Arterial'naia gipertenziia.* 2018; 24 (1): 29–40. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40 (in Russian).]
26. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥60 years of age. *Circulation* 2013; 127 (5): 585–93.
27. Maron BJ, Casey SA, Haas TS et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Longevity to 90 Years or Older. *Am J Cardiol* 2012; 109 (9): 1341–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.027
28. Tsuda T, Hayashi K, Fujino N et al. Impact of Hypertrophic Cardiomyopathy on Prediction of Thromboembolism in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2018. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.11.029
29. Haruki S, Minami Y, Hagiwara N. Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Stroke* 2016; 47 (4): 936–42. DOI: 10.1161/strokeaha.115.012130
30. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results from Kochi RYOMA Study. *Circ J* 2009; 73: 1599–605.
31. Siontis KC, Geske JB, Ong K et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 (3): e001002. DOI: 10.1161/JAHA.114.001002
32. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon NJ et al. Factors influencing long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy. *Open Heart* 2019; 6 (1): e000963. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000963

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крылова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: krylova_n@list.ru; ORCID: 0000-0003-0310-0771

Маслова Мария Юрьевна – ассистент каф. общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: m.unoemazzo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3687-2412

Потешкина Наталия Георгиевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: nat-pa@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9803-2139

Ковалевская Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: tolyaaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0787-4347

Селиванова Галина Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: galina.selivanova@rambler.ru

Natalia S. Krylova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №52. E-mail: krylova_n@list.ru; ORCID: 0000-0003-0310-0771

Maria Yu. Maslova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: m.unoemazzo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3687-2412

Natalia G. Poteshkina – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №52. E-mail: nat-pa@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9803-2139

Elena A. Kovalevskaia – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. E-mail: tolyaaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0787-4347

Galina B. Selivanova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: galina.selivanova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России

А.В. Железнякова[✉], О.К. Викулова, А.А. Серков, П.А. Алферова, М.В. Шестакова, И.И. Дедов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия
✉ azhelez@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Сахарный диабет (СД) является мощным фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что является предиктором неблагоприятного прогноза, в том числе инвалидизации и преждевременной смертности данной категории пациентов.

Цель. Провести динамический мониторинг распространенности ССЗ у взрослых пациентов с СД 1-го (СД 1) и 2-го типа (СД 2): ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний и артериальной гипертензии – на основе комплексного обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) при повторных выездах в регионы в 2019 г. по сравнению с выездами периода Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2005–2006 гг.).

Методы. Объект исследования – взрослые пациенты с СД 1 и СД 2 (≥ 18 лет), прошедшие обследование в Диамодуль ($n=1480$), из них 882 пациента – в 2005/2006 гг. (337 – с СД 1 и 545 – с СД 2) и 598 – в 2019 г. (275 – с СД 1 и 323 – с СД 2). Обследование в мобильном медицинском центре включает: оценку антропометрических данных (рост, массы тела, индекс массы тела), биохимическое исследование липидного спектра крови и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления, электрокардиографию, консультацию кардиолога с оценкой данных анамнеза, лабораторных данных, электрокардиограммы.

Результаты. Установлено, что за прошедший 13–14-летний период при обоих типах СД значительно снизилась распространенность: ишемической болезни сердца при СД 1 на 4,42% – в 2 раза ($p=0,037$), СД 2 на 18,34% – в 2,7 раза ($p<0,001$); инфаркта миокарда при СД 1 на 1,97% – в 1,9 раз ($p=0,172$), при СД 2 на 3,28% – в 1,5 раза ($p=0,1$); цереброваскулярных заболеваний при СД 1 на 2,17% – в 3 раза ($p=0,074$), при СД 2 на 1,45% – в 1,2 раза ($p=0,44$). Отмечалось улучшение диагностики артериальной гипертензии по сравнению с 2005/2006 гг.: при СД 1 на 6,4% с 44,5 до 51% ($p=0,115$), при СД 2 на 3,6% с 86,8 до 90,4% ($p=0,096$). При сравнении с данными регистра СД установлено, что частота ССЗ при активном скрининге в Диамодуль выше регистрируемых данных по обращаемости. Пациенты с СД 1 в выборке 2019 г. были значимо старше (39 лет vs 38 лет), с меньшей длительностью СД 1 (18 лет vs 25 лет), с лучшим уровнем HbA_{1c} (8,7% vs 9,1%). Пациенты с СД 2 в выборке 2019 г. были статистически значимо старше (66 лет vs 58 лет), отличались по возрасту дебюта СД (52 года vs 51 год), большей длительности СД 2 (14 лет vs 7 лет), более низкому уровню скорости клубочковой фильтрации (54 мл/мин/1,73 м² vs 90,6 мл/мин/1,73 м²), лучшему уровню общего холестерина (4,6 ммоль/л vs 5,1 ммоль/л), триглицеридов (1,3 ммоль/л vs 2,1 ммоль/л), при этом не отличались по уровню компенсации углеводного обмена (HbA_{1c}) и индексу массы тела.

Заключение. Анализ показал значительное снижение распространенности ССЗ у пациентов с СД 1 и СД 2 по сравнению с данными, полученными в период 2005–2006 гг., что является результатом программ профилактики ССЗ и повышения качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, Диамодуль, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, мобильный медицинский центр, Федеральный регистр сахарного диабета.

Для цитирования: Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А. и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 39–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200323

Original Article

Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia

Anna V. Zheleznyakova[✉], Olga K. Vikulova, Alexey A. Serkov, Polina A. Alferova, Marina V. Shestakova, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
✉ azhelez@gmail.com

Abstract

Background. Diabetes mellitus (DM) is a powerful factor in the development and progression of cardiovascular diseases (CVD), it produces poor prognosis, including disability and premature mortality in this category of patients.

Aim. To carry out dynamic monitoring of the prevalence of CVD in adult DM patients with type 1 and type 2 (coronary heart disease, myocardial infarction, cerebrovascular diseases and arterial hypertension) based on a comprehensive examination in a mobile medical center (Diamodule) with repeated visits to the regions in 2019 compared to data of the Federal Program "Diabetes mellitus" (2005–2006).

Materials and methods. The object of the study: adult patients with DM1 and DM2 (≥ 18 years old) who underwent examination in Diamodule ($n=1480$): 882 patients were in 2005/2006 (337 with DM1 and 545 with DM2) and 598 were in 2019 (275 with DM1 and 323 with DM2). Examination at the medical center includes: assessment of anthropometric data (height, weight, body mass index), biochemical data of blood lipids and creatinine levels with calculation of glomerular filtration rate, measurement of glycated hemoglobin (HbA_{1c}), blood pressure, ECG, cardiologist's consultation with an assessment of the anamnesis data, laboratory data, ECG.

Results. Over the past 13–14 year period in both types of DM, the prevalence of coronary heart disease significantly decreased: in DM1 by 4,42% by 2 times ($p=0,037$), in DM2 by 18,34% by 2,7 times ($p<0,001$); myocardial infarction in DM1 by 1,97% by 1,9 times ($p=0,172$), in DM2 by 3,28% by 1,5 times ($p=0,1$); cerebrovascular diseases in DM1 by 2,17% by 3 times ($p=0,074$), in DM2 by 1,45% by 1,2 times ($p=0,44$). There was an improvement in the diagnosis of arterial hypertension compared to 2005/2006: in DM1 by 6,4% from 44,5 to 51% ($p=0,115$), in DM2 by 3,6% from 86,8 to 90,4% ($p=0,096$). It was revealed that the incidence of CVD with active screening in Diamodule is higher than the recorded data on referral compared with the data of the DM register. DM1 patients in the 2019 were significantly older (39 vs 38 years), with a shorter DM duration (18 vs 25 years), with a better HbA_{1c} level (8,7 vs 9,1%). DM2 patients in the 2019 were significantly older (66 vs 58 years), differed in age of diabetes onset (52 vs 51 years), longer duration of DM2 (14 vs 7 years), lower glomerular filtration rate (54 vs 90,6 ml/min/1,73 m²), they had better level of total cholesterol (4,6 vs 5,1 mmol/L), triglycerides (1,3 vs 2,1 mmol/L), while they did not differ in the level of HbA_{1c} and body mass index.

Conclusions. The analysis showed a significant decrease in the prevalence of CVD in DM patients compared with the data obtained in the period 2005–2006, this is the result of CVD prevention programs and improving the quality of medical care for this category of patients.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, myocardial infarction, cerebrovascular disease, mobile medical center, Diamodule, the register of diabetes mellitus.

For citation: Zheleznyakova A.V., Vikulova O.K., Serkov A.A. et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 39–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200323

Обоснование

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой кластер ассоциированной патологии, взаимно усиливающей негативное влияние общих патологических факторов (гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии – АГ) на краткосрочный и долгосрочный прогноз, в том числе инвалидизацию и преждевременную смертность данной категории пациентов [1]. При этом вопрос коморбидности ССЗ и СД остается одним из самых дискуссионных в современной диабетологии, где каждое из заболеваний в плане клинических исходов, в том числе риска смертности, представляет собой конкурирующую патологию [2]. По данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД), ССЗ являются наиболее частой причиной в структуре смертности пациентов с СД 1-го (СД 1) и 2-го типа (СД 2) [3], что обуславливает актуальность изучения распространенности ССЗ у пациентов с СД.

Первый эпидемиологический анализ распространенности ССЗ при СД был выполнен в рамках реализации Федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет» [4]. Под руководством ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с начала 2000-х годов выполняются регулярные контрольно-эпидемиологические выезды мобильного медицинского центра Диамодуль в субъекты Российской Федерации (РФ). Результаты ФЦП «Сахарный диабет» продемонстрировали важнейшее значение этих исследований в качестве наиболее эффективного инструмента выявления распространенности диабетических осложнений и фактических показателей качества компенсации СД в субъектах РФ [5, 6].

В настоящее время Диамодуль выезжает в те регионы, которые уже были обследованы в период реализации ФЦП. Повторное посещение одного и того же региона позволяет увидеть динамику состояния диабетологической службы и качества оказания помощи за долговременный период в

условиях внедрения современных методов лечения и профилактики [7]. Таким образом данные, полученные в результате экспедиций мобильного медицинского центра, могут использоваться для совершенствования лечебно-диагностической помощи пациентам с СД, способствуют внедрению новых методик и технологий лечения СД, дополняют данные регистра пациентов с СД.

Цель работы – провести динамический мониторинг распространенности ССЗ у взрослых пациентов с СД 1 и СД 2: ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и АГ на основе комплексного обследования в мобильном медицинском центре Диамодуль при повторных выездах в регионы в 2019 г. по сравнению с выездами периода 2005–2006 гг.

Материалы и методы

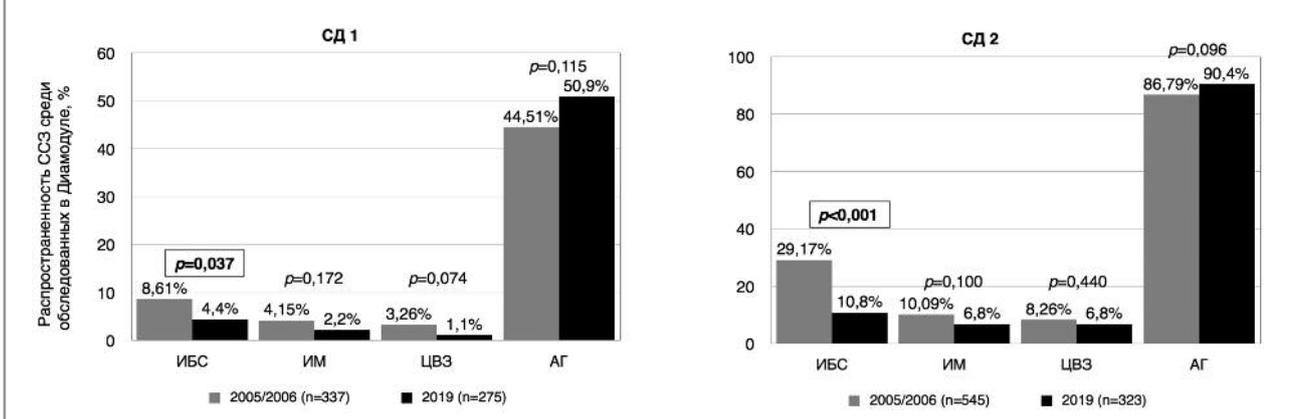
Общий объем исследований в мобильном медицинском центре Диамодуль соответствует стандарту обследования, направленного на оценку контроля углеводного обмена и состояния всех органов-мишеней при СД (рис. 1), раннюю диагностику диабетических осложнений согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1, 5, 7]. Настоящая статья посвящена оценке распространенности ССЗ у взрослых пациентов с СД 1 и СД 2 в динамике.

В 2019 г. были выполнены повторные выезды в Воронежскую область (первый выезд – в 2005 г.) и Краснодарский край (первый выезд – в 2006 г.). Пациенты были представлены случайной выборкой из баз данных региональных сегментов регистра СД. В анализ включены 1480 взрослых пациентов (≥18 лет) с СД 1 и СД 2, из них 882 пациента были обследованы в 2005/2006 г. (337 пациентов – с СД 1 и 545 – с СД 2) и 598 – в 2019 г. (275 пациентов – с СД 1 и 323 – с СД 2). Все пациенты подписали добровольное информированное

Рис. 1. Вид мобильного медицинского центра (Диамодуль), оснащенного специализированными кабинетами кардиолога, диабетолога, офтальмолога и специалиста по диабетической стопе, мини-лабораторией.



Рис. 2. Динамика распространенности ССЗ среди обследованных пациентов с СД 1 и СД 2 в мобильном медицинском центре (Диамодуль) по данным выездов в регионы РФ в 2005–2006 и 2019 гг.



рованное согласие на участие в обследовании в Диамодуле. Протокол исследования №20 от 14 декабря 2016 г. был рассмотрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», принято положительное решение.

Проведены анализ антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела – ИМТ), уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ-ЕРІ), микроальбуминурии в утренней порции мочи, соотношения альбумин/креатинин* (только в 2019 г.), биохимический анализ крови: холестерина общего, триглицеридов, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП)*. Исследование биохимических показателей выполнялось с помощью коммерческих наборов на биохимическом экспресс-анализаторе Spotchem EZ ArkaySP-4430, определение HbA_{1c}, микроальбуминурии и соотношения альбумин/креатинин выполнялось иммунохимическим методом на анализаторе DCA Vantage.

Регистрация ССЗ в Диамодуле осуществлялась согласно современной классификации, представленной в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи» [1]. Диагностика ССЗ в Диамодуле проводилась кардиологом согласно анамнезу, жалобам, проведенным обследованиям пациента с обязательным учетом данных амбулаторных карт. К ЦВЗ относили острые нарушения мозгового кровообращения – инсульты по ишемическому и геморрагическому типу нарушения кровообращения, подтвержденные транзиторные ишемические атаки. Хронические нарушения мозгового кровообращения не регистрировались.

Статистический анализ осуществлялся с использованием прикладных программ MS Excel версии 14.7.2 и программы Wizard версия 1.9.42 (267). Для анализа вида распределений применялся критерий Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%), n – объем анализируемой группы, p – достигнутый уровень значимости. Сравнение показателей в изучаемых группах осуществляли при помощи U-критерия Манна–Уитни, анализ частот – критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, обследованных в Диамодуле, представлена в таблице. Пациенты с СД 1 в динамике значительно отличались по возрасту дебюта СД, длительности СД, уровню HbA_{1c}, СКФ, альбуминурии, общего холестерина и триглицеридов. Пациенты с СД 2 статистически значительно отличались по возрасту, возрасту дебюта СД и длительности СД, уровню СКФ, альбуминурии, общего холестерина и триглицеридов, при этом не отличались по уровню компенсации углеводного обмена (HbA_{1c}) и ИМТ.

Данные о динамике распространенности ССЗ среди обследованных пациентов с СД 1 и 2 в мобильном медицинском центре (Диамодуль) по данным выездов 2005–2006 гг. и 2019 г. представлены на рис. 2. Выявлено снижение распространенности:

- ИБС при СД 1 – на 4,42% – в 2 раза ($p=0,037$), при СД 2 – на 18,34% – в 2,7 раза ($p < 0,001$);
- ИМ при СД 1 – на 1,97% – в 1,9 раз ($p=0,172$), при СД 2 – на 3,28% – в 1,5 раз ($p=0,1$);
- ЦВЗ при СД 1 – на 2,17% – в 3 раза ($p=0,074$), при СД 2 – на 1,45% – в 1,2 раза ($p=0,44$).

Отмечалась тенденция к улучшению диагностики АГ при СД 1 на 6,4% – с 44,5 до 51% ($p=0,115$), при СД 2 на 3,6% – с 86,8 до 90,4% ($p=0,096$), не достигавшая статистической значимости.

Снижение ССЗ в при СД 2 регистрировалось несмотря на то, что пациенты в когорте 2019 г. с СД 2 были значимо старше (66 лет vs 58 лет), имели большую длительность СД (14 лет vs 7 лет) и более низкий уровень СКФ (54 мл/мин/1,73 м² vs 90,6 мл/мин/1,73 м²), при этом не отличались по уровню таких значимых факторов риска, как компенсация углеводного обмена (HbA_{1c}) и ИМТ. Хочется отметить факт лучшего контроля общего холестерина (4,6 ммоль/л vs 5,1 ммоль/л) и триглицеридов (1,3 ммоль/л vs 2,1 ммоль/л) в динамике, что отражает реализацию широкого внедрения гиполипидемических препаратов (статинов) в клиническую практику на уровне первичного звена.

При сравнении показателей распространенности ССЗ в Диамодуле с данными регистра СД установлено, что частота ССЗ выше при исследовании в формате активного скрининга. Так, по данным ФРСД на период 2019 г. ИБС регистрировалась при СД 1 у 2,7% пациентов, при СД 2 – у 10,1%; ИМ – при СД 1 у 1,0% пациентов, при СД 2 у 3,3%; ЦВЗ – при СД 1 у 1,3% пациентов, при СД 2 у 4,1%; АГ – при СД 1 у 17,1% пациентов, при СД 2 у 43,5%.

Число пациентов с зарегистрированными случаями ССЗ, несомненно, отражает качество диагностики и эффективность регулярного обследования пациентов. Тем не менее при разных условиях получения данных в регистре (по обращаемости) и Диамодуле (активный скрининг) полученные результаты могут быть ассоциированы с таким важным фактором, как уровень доступности специализированной помощи в регионе, а именно обеспеченность кардиологической функциональной диагностикой на уровне первичного поликлинического звена.

Обсуждение

Вопрос о коморбидности СД и ССЗ и прогностическом значении данного сочетания остается одним из наиболее актуальных и практически важных в современной медицине.

*Только в 2019 г.

Клиническая характеристика взрослых пациентов с СД 1 и СД 2 (n=1480, 18 лет и старше), обследованных в Диамодуле в 2005/2006 и 2019 гг.						
Параметр	СД 1			СД 2		
	2005/2006 (n=337)	2019 (n=275)	p	2005/2006 (n=545)	2019 (n=323)	p
Пол, % мужчины/женщины	47/53	45/55	0,670	35/65	29/71	0,110
Возраст, лет	38 [28; 47]	39 [28; 54]	0,042	58 [53; 66]	66 [60; 71]	<0,001
Возраст развития СД, лет	25 [15; 34]	18 [11; 31]	<0,001	51 [45; 56]	52 [44; 58]	0,012
Длительность СД, года	11 [5; 18]	18 [14; 24,5]	<0,001	7 [3; 12]	14 [10; 18]	<0,001
HbA _{1c} , %	9,1 [7,8; 10,6]	8,7 [7,7; 9,8]	0,015	8,3 [6,7; 10]	8,0 [6,95; 9,3]	0,247
ИМТ, кг/м ²	25,1 [22,5; 29,1]	24,8 [21,8; 28,3]	0,084	32 [28,1; 35,9]	32 [28,5; 36,1]	0,468
СКФ-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	109,5 [98; 123]	72,9 [59,9; 85,8]	<0,001	90,6 [79; 101]	54 [46,1; 64,5]	<0,001
Альбуминурия, мг/л	11,0 [5; 32]	6,7 [5; 22,5]	0,003	11,0 [5; 31]	6,4 [5,0; 31,3]	0,005
Альбумин/креатинин, мг/ммоль	н/д	1,1 [0,6; 2,85]	н/д	н/д	1,2 [0,73; 3,3]	н/д
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,7; 5,06]	4,5 [4,1; 5,3]	<0,001	5,1 [4,3; 5,9]	4,6 [3,8; 5,3]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,8 [0,8; 1,8]	0,7 [0,5; 1,1]	<0,001	2,1 [1,7; 3,4]	1,3 [0,9; 2,3]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	н/д	1,6 [1,3; 2]	н/д	н/д	1,3 [1,1; 1,5]	н/д
ЛПНП, ммоль/л	н/д	2,7 [2,2; 3,3]	н/д	н/д	2,9 [2,3; 3,5]	н/д

Примечание. Данные представлены в процентах, медиана – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], н/д – исследование в 2005/2006г. не проводилось. Сравнение групп: U-тест критерий Манна–Уитни, анализ частот – критерий χ^2 .

Лечение мультиморбидных пациентов с СД ставит перед врачом глобальные цели, неразрывно связанные между собой – достижение адекватного контроля гликемии, липидов крови, артериального давления (АД) и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. В последние годы благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики и лечения ССЗ эпидемиологическая ситуация по данной патологии, в том числе в популяции пациентов с СД, значительно улучшилась, о чем свидетельствуют как мировые, так и отечественные данные [8, 9]. Так, по данным ФРСД отмечается снижение показателей распространенности ССЗ и заболеваемости (новых случаев в год) в РФ в динамике 10-летнего периода (2007–2017): частота ИМ при СД 1 снизилась в 4,7 раза, при СД 2 – в 2,2 раза [9], что подтверждают данные обследования в Диамодуле. Выявленные тенденции во многом обусловлены масштабными государственными мерами, направленными на развитие диабетологической службы в РФ и повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с факторами риска ССЗ [10].

Положительная динамика ССЗ обусловлена целым рядом факторов. Это появление препаратов, реально улучшающих прогноз в отношении сердечно-сосудистых исходов (блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов, антиагрегантных препаратов) и их действительно широкое применение в 2000-е годы в лечебной практике, а также разработка клинических рекомендаций и стандартов по сердечно-сосудистой профилактике в группах риска [11]. Так, оценка исходной клинической характеристики пациентов, включенных в масштабные международные программы сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов глифлозинов, показала, что подавляющее большинство пациентов с СД в настоящее время получают органопротективную терапию, направленную на снижение сердечно-сосудистого риска: ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы получали 80 и 79% пациентов в группе препарата и плацебо, статины – 77 и 76,6%, ацетилсалициловую кислоту – 85 и 75,1% соответственно [12]. По данным нашего исследования хотелось бы особенно подчеркнуть улучшение диагностики АГ в группе риска – именно к такой категории относятся пациенты с СД. Увеличение доли пациентов СД с диагнозом АГ, а следовательно, и увеличение числа пациентов, получающих регулярную антигипертензивную терапию и находящихся под регулярным наблюдением специалистов в реальной клинической практике, может быть одним из наиболее значимых факторов профилактики развития сердечно-сосудистых ис-

ходов. Тем более важно отметить, что когорта, обследованная в модуле, представляющая случайную выборку пациентов из лечебных учреждений первичного звена, может быть наиболее репрезентативной для оценки фактической распространенности ССЗ у данной когорты пациентов. Данные тенденции по внедрению концепции ранней диагностики и коррекции АГ могли стать ключевым фактором снижения распространенности ССЗ у больных СД 1 и 2 в РФ в последние годы.

Еще одним значимым фактором положительной динамики ССЗ у пациентов с СД может быть возрастающее использование сахароснижающих препаратов, реализующих концепцию «многоцелевой терапии», которые не только позволяют контролировать уровень гликемии при минимальном риске развития гипогликемий, но и обладают множественными негликемическими эффектами в виде дополнительного снижения массы тела, АД и улучшения показателей липидного спектра, ведущими к снижению сердечно-сосудистого риска. Так, в последние несколько лет доложены результаты серии исследований, подтверждающих снижение риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД при использовании новых классов сахароснижающих препаратов, включая риски госпитализаций вследствие сердечной недостаточности, большие сердечно-сосудистые события и, в ряде случаев, смертность от сердечно-сосудистых причин [13–15].

Основная цель профилактики ССЗ заключается в достижении индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, модификации образа жизни и коррекции общих популяционных факторов риска, таких как курение, АГ, дислипидемия, избыточная масса тела [16]. Достижение целевого контроля гликемии для пациентов с СД является наиболее значимым, поскольку декомпенсация углеводного обмена влечет за собой декомпенсацию ассоциированных факторов – дислипидемии и АГ. Важно помнить, что целевые значения показателей углеводного обмена у пациентов с ССЗ и СД должны быть индивидуализированы с учетом длительности СД, возраста и сопутствующих заболеваний [1], поскольку гипогликемии в этой когорте наиболее опасны в плане провокации острых сердечно-сосудистых событий. Важно отметить, что за последние годы у пациентов с ССЗ и СД улучшился контроль гликемии, АД и показателей липидного профиля, что, безусловно, могло стать факторами снижения распространенности ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений, увеличилась продолжительность жизни пациентов с СД [17]. Тем не менее около 50% паци-

ентов с СД 2 в настоящее время не достигают целевых уровней гликемии [18], что требует пересмотра тактики, в том числе в плане более активного персонализированного мониторинга таких пациентов. Ранее нами была проанализирована динамика показателей углеводного обмена у пациентов, обследованных в Диамодуле [7]. При сравнении с данными выездов 2005–2010 гг. отмечалась устойчивая тенденция к улучшению показателей компенсации углеводного обмена, особенно в плане снижения доли пациентов с уровнем $HbA_{1c} > 9\%$. Тем не менее целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$ на основе анализа данных Диамодуля регистрировался лишь у 25–28% пациентов с СД 2, а доля пациентов с СД 1, соответствующих цели, в Диамодуле была почти в 3 раза меньше по сравнению с данными ФРСД – 11,7–13,7% [7]. Важно, что эти данные показали фактическое состояние гликемического контроля у пациентов с СД при 100% охвате выборки исследованием HbA_{1c} , чего, к сожалению, пока не достигнуто в реальной клинической практике первичного звена. Эти данные еще раз подчеркивают приоритетную важность повсеместного внедрения мониторинга показателя HbA_{1c} на уровне первичного звена всем пациентам с СД согласно клиническим рекомендациям с периодичностью не менее 3–4 раз в год – пациентам на инсулинотерапии и не менее 2 раз в год – без инсулина.

Помимо контроля гликемии, успешное решение вопросов профилактики ССЗ при СД требует мультифакторного командного подхода и регулярного наблюдения такого пациента не только эндокринологом, но также кардиологом и/или терапевтом с назначением и, что самое важное, своевременным контролем эффективности назначенной антигипертензивной терапии и сахароснижающей терапии. Обязательные целевые индикаторы эффективности: достижение целевого уровня HbA_{1c} , целевых значений АД, показателей липидного спектра крови, а также базовая программа коррекции образа жизни (отказ от курения, снижение избыточной массы тела, ограничение потребления соли, расширение физической активности) [16, 19, 20]. Все эти аспекты вошли в состав государственных программ сердечно-сосудистой профилактики в РФ в последние годы.

При этом в связи с особенностями клинического течения ССЗ при СД (бессимптомным течением у значительной части пациентов) стратегия активного скрининга именно у пациентов с СД должна быть приоритетной с целью ранней диагностики ССЗ и предупреждения развития кардиоваскулярных событий. В этой связи использование мобильных медицинских центров, оснащенных необходимым оборудованием, может стать наиболее эффективной тактикой для широкого охвата обследованием групп риска, особенно в условиях значительного кадрового дефицита и недостаточного обеспечения стандартной специализированной помощью в ряде регионов, их отдаленного и труднодоступного расположения.

Заключение

Данные обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) позволили оценить в динамике уровень распространенности ССЗ (ИБС, ИМ, ЦВЗ) и сопутствующей патологии (АГ) у пациентов с СД. Анализ показал значительное снижение распространенности ССЗ у пациентов с СД 1 и 2 по сравнению с данными, полученными в период 2005–2006 гг. Установлено, что за прошедший 13–14-летний период значительно снизилась распространенность: ИБС – в 2 и 2,7 раза, ИМ – в 1,9 и 1,5 раза, ЦВЗ – в 3 и 1,2 раза при СД 1 и СД 2 соответственно. Полученные данные являются отражением результатов программ по улучшению оказания медицинской помощи и мер профилактики ССЗ у пациентов с СД в РФ. Использование мобильных медицинских центров с целью обследования групп риска может стать наиболее перспективным направлением развития системы профилактики и контроля ССЗ у пациентов с СД.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России №АААА-А19-119060690023-7.

Участие авторов. О.К. Викулова, А.В. Железнякова – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; О.К. Викулова, А.В. Железнякова, А.А. Серков, П.А. Алферова – личное участие в выездах Диамобиля в регионы, А.Л. Серков – формирование деперсонифицированной выборки пациентов, подготовка графических материалов, М.В. Шестакова, И.И. Дедов – финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Елене Анатольевне Ждановой – главному диabetологу Воронежской области, Ларисе Петровне Колиббет – заведующей Областным диabetологическим центром Воронежской области, Галине Матвеевне Панюшкиной – главному внештатному эндокринологу Воронежской области, Анне Петровне Вольнкиной – главному специалисту-эндокринологу по г. Воронежу, Инне Степановне Кудлай – главному внештатному эндокринологу Краснодарского края, а также всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), принимавшим участие в работе мобильного медицинского центра Диамобиля в субъектах РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. 9-i vypusk. Sakharnyi diabet. 2019; 22 (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
2. Гуревич М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы. РМЖ. 2017; 20: 1490–4. [Gurevich M.A. Diabetes mellitus and diseases of the cardiovascular system. RMJ. 2017; 20: 1490–4 (in Russian).]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61. DOI: 10.14341/DM12208 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas registra sakharnogo diabeta Rossiiskoi Federatsii. Status 2018 g. Sakharnyi diabet. 2019; 22 (2S): 4–61. DOI: 10.14341/DM12208 (in Russian).]
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет. 2013; 16 (2S): 1–48. DOI: 10.14341/2072-0351-3879 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I. et al. Rezultaty realizatsii podprogrammy "Sakharnyi diabet" Federal'noi tselevoi programmy "Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi zabolevaniyami 2007–2012 gody". Sakharnyi diabet. 2013; 16 (2S): 1–48. DOI: 10.14341/2072-0351-3879 (in Russian).]
5. Викулова О.К. «Диамобиль» – масштабный профилактический проект. Медицина: целевые проекты. 2019; 33: 47–8. [Vikulova O.K. "Diamobil" – masshtabnyi profilakticheskii proekt. Meditsina: tselevye projekty. 2019; 33: 47–8 (in Russian).]
6. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л. и др. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным. Сахарный диабет. 2006; 9 (4): 38–42. DOI: 10.14341/2072-0351-6188 [Dedov I.I., Suntsov Yu.I., Bolotskaia L.L. et al. Skrininyng oslozhnenii sakharnogo diabeta kak metod otsenki lechebno-profilakticheskoi pomoshchi bol'nym. Sakharnyi diabet. 2006; 9 (4): 38–42. DOI: 10.14341/2072-0351-6188 (in Russian).]
7. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. Сахарный диабет. 2020; 23 (2): 104–12. DOI: 10.14341/DM12327

- [Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V., Isakov M.A. et al. Dinamicheskii analiz sostoiianiia uglevodnogo obmena v sub"ektkh Rossiiskoi Federatsii po dannym mobil'nogo meditsinskogo tsentra (Diamodul') i registra sakharnogo diabeta Rossiiskoi Federatsii. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (2): 104–12. DOI: 10.14341/DM12327 (in Russian).]
8. Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом по данным Федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2019; 22 (3): 105–14. DOI: 10.14341/DM10167
[Kalashnikov V.Yu., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologiia serdechno-sosudistykh zaboolevaniy u bol'nykh sakharnym diabetom po dannym Federal'nogo registra Rossiiskoi Federatsii (2013–2016 gg.). Sakharnyi diabet. 2019; 22 (3): 105–14. DOI: 10.14341/DM10167 (in Russian).]
 9. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
[Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Therapeutic Archive. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (in Russian).]
 10. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Пункт 3.1. План мероприятий по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019–2024 годы. <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>
[Ukaz Prezidenta Rossiiskoi Federatsii ot 07.05.2018 №204 "O natsional'nykh tseliakh i strategicheskikh zadachakh razvitiia Rossiiskoi Federatsii na period do 2024 goda". Punkt 3.1. Plan meropriiatii po bor'be s serdechno-sosudistymi zaboolevaniiami na 2019–2024 gody. <http://kremlin.ru/acts/bank/43027> (in Russian).]
 11. Бондаренко И.З., Бубнова М.Г. Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов. CardioSomatika. 2018; 9 (2): 24–30. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.24-30
[Bondarenko I.Z., Bubnova M.G. New tendencies in the treatment of diabetic and cardiovascular diseases: a view of cardiologists. Cardiosomatics. 2018; 9 (2): 24–30. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.24-30 (in Russian).]
 12. Лукьянов М.М., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглитфлозина в российской клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (1): 59–68. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-03
[Luk'ianov M.M., Kontsevaia A.V., Myrzammatova A.O. et al. Patsienty s sochetaniem serdechno-sosudistykh zaboolevaniy i sakharnogo diabeta vtorogo tipa po dannym registrov REKVAZA i REGION: kharakteristika multimorbidnosti i iskhodov, otsenka potentsial'nogo effekta dapagliflozina v rossiiskoi klinicheskoi praktike. Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii. 2020; 16 (1): 59–68 (in Russian).]
 13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
 14. Neal B, Perkovic V, Matthews DR et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANAgli flozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obesity Metabolism. 2017; 19 (3): 387–93. DOI: 10.1111/dom.12829
 15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380 (4): 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
 16. Шляхто Е.В., Шестакова М.В. от имени рабочей группы. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рос. кардиол. журн. 2018; 23 (9): 58–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-58-64
[Shliakhto E.V., Shestakova M.V. ot imeni rabochei gruppy. Snizhenie riska serdechno-sosudistoi smerti u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa i podverzhdennymi serdechno-sosudistymi zaboolevaniiami. Ros. kardiolog. zhurn. 2018; 23 (9): 58–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-58-64 (in Russian).]
 17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59. DOI: 10.14341/DM9686
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Sakharnyi diabet v Rossiiskoi Federatsii: rasprostranennost', zaboлеваemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakharnosnizhaiushchei terapii po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta, status 2017 g. Sakharnyi diabet. 2018; 21 (3): 144–59 (in Russian).]
 18. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Фомина В.М. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (4): 81–94. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-81-94
[Ostroumova O.D., Goloborodova I.V., Fomina V.M. Serdechno-sosudistye riski u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Kardiiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2018; 17 (4): 81–94. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-81-94 (in Russian).]
 19. Волкова Е.А., Малыгина О.Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273
[Vol'kova E.A., Mal'ygina O.F. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273 (in Russian).]
 20. Гореховская Г.Н., Юн В.Л., Васиук Ю.А. и др. Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы. Медицинский совет. 2020; (4): 22–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-22-28
[Gorokhovskaia G.N., Iun V.L., Vasiuk Yu.A. et al. Vzaimosv'iaz sakharnogo diabeta 2-go tipa i serdechno-sosudistoi patologii: znachenie kontrolya glikemii na puti resheniia problemy. Meditsinskii sovet. 2020; (4): 22–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-22-28 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Железнякова Анна Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: azhelez@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9524-0124

Викулова Ольга Константиновна – канд. мед. наук, доц., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: enc.rd2008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0571-8882

Серков Алексей Андреевич – вед. инженер, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-3398-5603

Алферова Полина Андреевна – врач-кардиолог, канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Дедов Иван Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: dedov@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-8175-7886

Anna V. Zheleznyakova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: azhelez@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9524-0124

Olga K. Vikulova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: enc.rd2008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0571-8882

Alexey A. Serkov – Lead Engineer, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-3398-5603

Polina A. Alferova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre

Marina V. Shestakova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Ivan I. Dedov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: dedov@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-8175-7886

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II–IV функционального класса NYHA в Российской Федерации

С.В. Недогода¹, С.Н. Терещенко^{2,3}, И.В. Жиров^{2,3}, А.С. Саласюк^{✉1}, С.В. Виллевалде⁴, И.Н. Барыкина¹, В.О. Лутова¹, Е.А. Попова¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉salasyukas@outlook.com

Аннотация

Цель. Оценить экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II–IV функционального класса NYHA в Российской Федерации.

Методология. Проведены анализ «затраты–эффективность/анализ минимизации затрат и влияния на бюджет». Расчет затрат проводился в глобальной модели, адаптированной к условиям здравоохранения РФ путем использования российских стоимостных показателей и показателей характеристик заболевания.

Результаты. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией позволит в течение 10 лет лечения дополнительно получить у каждого пациента 0,356 LYGs (life years gained) и 0,306 QALYs (quality adjusted life years). Увеличение затрат по сравнению со стандартной терапией в указанном в горизонте 10 лет составит 33,3% или 164 307 руб. При этом инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни составит 460 943 руб. на пациента, 1 года жизни с поправкой на качество – 537 230 руб., что не превышает значения одного валового внутреннего продукта на душу населения в 2019 г. (749 813 руб.). Таким образом, интенсификация терапии ХСН дапаглифлозином является экономически рентабельной. Применение препарата в течение 10 лет у 1 тыс. целевых пациентов позволит избежать 128 случаев госпитализаций и 23 срочных амбулаторных визитов по поводу ХСН, а также предотвратить 47 сердечно-сосудистых смертей. Показатель NNT (number need to treat) для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу ХСН составляет всего 8 пациентов, сердечно-сосудистой смерти – 22. Интенсификация стандартной терапии ХСН дапаглифлозином в сравнении с валсартаном/сакубитрилом позволит сократить затраты системы здравоохранения на 29 417 руб. на 1 пациента за 1 год терапии и на 73 167 руб. на 1 пациента за 3 года терапии при сопоставимой эффективности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, сакубитрил/валсартан, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты–эффективность», фармакоэкономическое моделирование.

Для цитирования: Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II–IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200349

Original Article

Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II–IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Sergey N. Tereshhenko^{2,3}, Igor V. Zhironov^{2,3}, Alla S. Salasyuk^{✉1}, Svetlana V. Villevalde⁴, Irina N. Barykina¹, Viktoriia O. Lutova¹, Ekaterina A. Popova¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

✉salasyukas@outlook.com

Abstract

Aim. To evaluate the economic efficiency of using dapagliflozin in patients with chronic heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ NYHA II–IV in the Russian Federation

Methods. Conducted a cost-benefit analysis/cost-minimization analysis and budget impact analysis. The calculation of costs was carried out in a global model adapted to the health care system of the Russian Federation by using Russian cost indicators and indicators of disease characteristics.

Results. The addition of dapagliflozin to standard care compared to standard care only will provide an additional 0.356 LYGs (life years gained) and 0.306 QALYs (quality adjusted life years) for each patient during 10 years of therapy, which will lead to an additional cost of 33.32%. The incremental cost of 1 added year of life with dapagliflozin will amount to 460 943 rubles per patient, 1 year of life adjusted for quality – 537 230 rubles, which does not exceed the value of one GDP per capita in 2019 (749 813 rubles). Thus intensification of CHF therapy with dapagliflozin is economically viable. At the same time, the use of dapagliflozin for 10 years in 1000 target patients will avoid 128 hospitalizations and 23 urgent outpatient visits for CHF, as well as prevent 47 CV deaths. The NNT (number need to treat) index for the compared strategies for hospitalization for CHF is only 8 people. Intensification of standard therapy for CHF with dapagliflozin in comparison with valsartan/sacubitril will reduce the costs of the healthcare system by 29 417 rubles per patient for one year of therapy and 73 167 rubles per patient over 3 years of therapy with comparable efficiency.

Key words: chronic heart failure, dapagliflozin, sacubitril/valsartan, cost minimization analysis, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomic modeling.

For citation: Nedogoda S.V., Tereshhenko S.N., Zhironov I.V. et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II–IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200349

Введение

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из важных проблем современной медицины и распространенной сердечно-сосудистой патологией в Российской Федерации. Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7–10% [1]. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (в 1998 г.) до 8,8% (в 2014 г.) в репрезентативной выборке европейской части РФ. Следует отметить, что наиболее значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН – с 1,2 до 4,1%. За 16 лет число пациентов с любым ФК ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза (с 1,76 до 6,0 млн человек). Распространенность в репрезентативной выборке РФ ХСН I ФК составляет 23%, II ФК – 47%, III ФК – 25% и IV ФК – 5% (госпитальный этап ЭПОХА-ХСН) [2].

После постановки диагноза ХСН 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50 и 10% соответственно [3]. Годовая смертность при ХСН превышает таковую при инфаркте миокарда и составляет в РФ порядка 612 тыс. больных, несмотря на большой прогресс, достигнутый в терапии данного заболевания в последние годы. ХСН фигурирует в диагнозе более 90% больных терапевтических стационаров, а декомпенсация ХСН является причиной каждого 2-го случая госпитализации в кардиологическое отделение.

Следует отметить, что экономические затраты, ассоциированные с сердечной недостаточностью (СН), являются существенным бременем для системы здравоохранения. Так, согласно оценке отечественных исследователей, прогнозные затраты в 2014 г. на оказание медицинской помощи при ХСН могли составлять около 400 млрд руб. [4].

В РФ основными причинами ХСН остаются артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца [5]. Примерно 1/2 пациентов с СН имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ), и ее распространенность по отношению к другой форме СН – с низкой ФВ – продолжает увеличиваться с частотой 1% в год. Характеристики группы пациентов с ХСН и промежуточной ФВ от 40 до 49% находятся в промежуточном положении между ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) и ХСН с сохраненной ФВ.

До 1990-х годов 60–70% пациентов с ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность. Тем не менее в РФ средняя годовая смертность среди лиц с ХСН I–IV ФК составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН – 12% [6].

Основные задачи лечения больных с ХСН:

- устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.);
- улучшение качества жизни;
- снижение количества госпитализаций;
- улучшение прогноза.

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

Для любого пациента также чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности, что, однако, не всегда сопровождается улучшением прогноза у пациентов с ХСН. Тем не менее отличительной чертой современной эффективной фармакотерапии является достижение всех обозначенных целей лечения.

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, базовая терапия ХСНнФВ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ), β -адреноблокаторы (β -АБ) и альдостерона антагонисты (антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР), которые рекомендуются для

лечения всем пациентам с симптоматической СН (ФК II–IV) и сниженной ФВ ЛЖ < 40% для сокращения числа госпитализаций из-за СН и смерти. Сакубитрил/валсартан (АРНИ) рекомендуется применять вместо ИАПФ/БРА у пациентов с симптоматической СН со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на оптимальную терапию ИАПФ/БРА, β -АБ и АМКР для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [6]. Однако не прекращаются поиски новых эффективных стратегий терапии таких пациентов.

Дапаглифлозин (Форсига®) является первым одобренным к применению в России селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для терапии СН (II–IV ФК по классификации NYHA) со сниженной ФВ у взрослых пациентов для сокращения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [7].

Относительно недавно опубликованы результаты исследования DAPA-HF (дапаглифлозин и предотвращение нежелательных исходов при СН) – первого международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах пациентов с СН и сниженной ФВ (ФВ ЛЖ < 40%) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него. Показано, что дапаглифлозин снижает первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине ХСН, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% ($p < 0,0001$), а также достоверно уменьшает каждый из ее компонентов в отдельности [8]. Результаты анализа в подгруппах исследования DAPA-HF, в том числе пациентов без СД (55% всех включенных больных), показали, что относительный риск для первичной конечной точки у пациентов с СД 2-го типа в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо составил 0,75 (95% доверительный интервал 0,63–0,90), в группе пациентов без СД – 0,73 (95% доверительный интервал 0,60–0,88; p для взаимодействия 0,80). Авторы объясняют этот феномен как возможным позитивным влиянием дапаглифлозина на почечную функцию, так и общей нейрогормональной модуляцией [9]. Также представлен анализ в возрастных подгруппах: наибольшие преимущества от приема дапаглифлозина зарегистрированы для пациентов 75 лет и старше [10]. При стратификации пациентов с СД 2-го типа по уровню гликированного гемоглобина не получено достоверных данных о различии эффекта дапаглифлозина в различных подгруппах. Помимо влияния на смертность и частоту декомпенсаций ХСН дапаглифлозин уменьшает выраженность симптомов последней.

Таким образом, проведение фармакоэкономического анализа применения лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСНнФВ $\leq 40\%$ ФК NYHA II–IV методом моделирования с использованием анализа «затраты–эффективность (полезность)/минимизации затрат» и анализа чувствительности результата исследования к переменным исходным данным считается актуальным, что и является целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе данного исследования проведена адаптация глобальной аналитической модели принятия решений DAPA-HF Cost-Effectiveness Model в MS Excel 2016, которая позволяет провести анализ «затраты–эффективность/минимизация затрат» при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией и терапией сакубитрил/валсартан для лечения ХСНнФВ. В качестве плацебо рассматривалось государство.

При проведении клинико-экономического анализа руководствовались следующими рекомендациями:

- методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од;

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов, используемые в модели	
Характеристика	Значение
Возраст, лет	63,5 (13,8)*
Женщины, %	0,23 (0,01)*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,15 (0,09)
KCCQ TSS Q1: 0–<58	0,23 (0,01)
KCCQ TSS Q2: 58–<77	0,25 (0,01)
KCCQ TSS Q3: 77–<92	0,28 (0,01)
KCCQ TSS Q4: 92–100	0,24 (0,01)
NTproBNP, пг/мл	2342,53 (43,52)
Пациенты с ишемическим генезом ХСН, %	0,56 (0,01)
Длительность заболевания более 2 лет	0,62 (0,01)
Предыдущие госпитализации по поводу ХСН	0,47 (0,01)
ФВ	0,31 (6,14)*
Креатинин, мкмоль/л	104,44 (0,44)
СД 2-го типа	0,25 (0,01)*
Примечание. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение). *Данные адаптированы для РФ.	

- методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од.

Исходно в качестве индивидуальных данных больных в модели заложены характеристики пациентов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) DAPA-HF [8]. При адаптации модели для РФ использованы данные фармакоэпидемиологического исследования «Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ», включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 10 регионах РФ [11]. Базовые характеристики пациентов, использовавшиеся при моделировании, приведены в табл. 1.

Прогрессирование ХСН моделировалось с помощью переходов между отдельными марковскими состояниями, характеризующимися общей оценкой симптомов в Канзаском опроснике для больных кардиомиопатией (KCCQ TSS), с уменьшением полезности для конкретных состояний. Эти состояния здоровья дополнительно стратифицированы наличием СД 2-го типа.

Моделирование смертности (по всем причинам и по причине ССЗ) выполнялось с применением параметрических уравнений, рассчитанных на основании экстраполяции данных скорректированных кривых выживаемости. При параметризации использовалась модель Вейбулла, которая показала наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости.

Кроме того, модель фиксирует частоту госпитализаций по поводу ХСН, обращений за медицинской помощью по поводу ухудшения течения ХСН. Состояния здоровья, описывающие эти события, являются временными, т.е. пациенты будут оставаться в таком состоянии только в течение одного марковского цикла (1 мес), и эти состояния ассоциированы с дополнительными затратами, связанными с конкретными событиями и снижением полезности. Также модель позволяет рассчитать затраты, ассоциированные с сердечно-сосудистой смертностью.

На основании данных РКИ DAPA-HF построены две матрицы вероятностей перехода между состояниями, характеризующимися общей оценкой симптомов KCCQ: для первых 4 мес, 5-го и последующих месяцев.

При адаптации модели использованы таблицы дожития пациентов согласно Russia Life Tables 2014 [The Human Mortality Database. Russia. Life tables by year of death (period),

1959–2014, 1x1, females, males]; qx признавался равным 1 для пациентов 101 года и более [12]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний исключена из оценок в таблице продолжительности жизни с использованием пропорций смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, по данным Всемирной организации здравоохранения [13].

Поскольку прямых сравнительных РКИ дапаглифлозина и сакубитрила/валсартана не обнаружено, в качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых стратегий приняты результаты скорректированного непрямого сравнения [14]. В таком скорректированном непрямом сравнении индивидуальные данные пациентов, получавших дапаглифлозин в исследовании DAPA-HF, скорректированы для соответствия средним базовым характеристикам популяции, получавшей терапию сакубитрил/валсартан в исследовании PARADIGM-HF. Для стратегий сравнения дапаглифлозин + ИАПФ и/или БРА в составе стандартной терапии ХСН vs сакубитрил/валсартан + стандарт терапии ХСН (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ) показано, что статистически значимых различий в эффективности не наблюдалось по следующим критериям эффективности:

- время до наступления первой госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти;
- время до наступления сердечно-сосудистой смерти (или по неустановленной причине);
- время до госпитализации по поводу СН;
- время до наступления смерти по любой причине.

Не обнаружено статистически значимых различий в безопасности сравниваемых стратегий. Таким образом, для целей данного исследования эффективность и безопасность медицинских вмешательства дапаглифлозин + ИАПФ и/или БРА в составе стандартной терапии ХСН признавалась соответствующей вмешательству сакубитрил/валсартан + стандарт терапии ХСН (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ) [14]. Согласно клиническим рекомендациям ИАПФ являются 1-й линией терапии ХСН, поэтому для сравнения использовали стратегию с применением дапаглифлозин + ИАПФ в составе стандартной терапии ХСН [6].

В модель заложены следующие базовые показатели: объем когорты – 1 тыс. человек, горизонт моделирования – 10 лет для сравнения дапаглифлозин + стандартная терапия vs стандартная терапия, 1 и 3 года для сравнения дапаглифлозина с терапией сакубитрил/валсартан. Коэффициент дисконтирования для затрат – 5% и эффективности – 5%. Результаты моделирования «затраты–эффективность» показывают соотношение затрат в расчете на 1 добавленный год жизни, соотнесенный с его качеством (QALYs – quality adjusted life years) и количество добавленных лет жизни (LYGs – life years gained) при лечении больного с ХСН. Оценки полезности для расчета QALY были получены из объединенного анализа данных опросников EQ-5D-5L отдельных пациентов РКИ DAPA-HF. Для расчета LYG использовались данные РКИ DAPA-HF и таблицы дожития для РФ.

В модели учтены прямые медицинские затраты системы здравоохранения РФ на одного пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН (на амбулаторном и госпитальных этапах, включая сердечно-сосудистую смерть);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Для определения структуры лекарственной терапии использовались результаты фармакоэпидемиологического исследования «Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ», включившего данные 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 10 регионах РФ [11].

Стоимость лекарственных препаратов сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных

Стратегия терапии	Годовая стоимость терапии, руб.
Дапаглифлозин	30 531,83
ИАПФ	276,15
БРА	9183,85
Сакубитрил/валсартан	61 883,39
Общая стоимость стандартной терапии (с учетом частоты назначения)	92 159,51

отпускных цен (Государственный реестр лекарственных средств, расчет проводился 01.03.2020). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывались налог на добавленную стоимость – НДС (10%) и предполагаемая 12% оптовая надбавка по данным Федеральной антимонопольной службы РФ о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах РФ (данные по состоянию на 10.02.2020) [15]. Стоимость препаратов, не включенных в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, определялась по данным Единого справочника-каталога лекарственных препаратов (по состоянию на 27.05.2019) с учетом 10% НДС, поскольку в соответствии с Приказом 871н [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2017 № 871н «Об утверждении Порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), при осуществлении закупок лекарственных препаратов для медицинского применения»] до 1 июля 2019 г. в расчет референтной цены за единицу лекарственного препарата принимаются данные заключенных контрактов без учета НДС, после указанной даты – данные исполненных контрактов без учета НДС и оптовой надбавки. Для расчета использовались данные о стоимости референтных лекарственных препаратов по данным Государственного реестра лекарственных средств.

При этом средняя стоимость лекарственной терапии рассчитывалась с учетом эпидемиологических данных о распределении приема препаратов, средних дозах и международном непатентованном наименовании в реальной клинической практике.

Данные о стоимости терапии, использованные в анализе, представлены в табл. 2.

Нужно отметить, что стоимость базовой терапии ХСНнФВ, которая включала в себя ИАПФ/БРА, β-АБ, диуретики и альдостерона антагонисты (АМКР), а также статины и оральные антикоагулянты и антиагреганты [6], рассчитывалась с учетом реальной частоты предоставления. В стоимость стандартной терапии также включали стоимость назначения блокаторов кальциевых каналов, антиаритмиков, антиангинальных препаратов, ивабрадина и других симптоматических препаратов, применяемых по поводу основного заболевания. Стоимость терапии дапаглифлозином и сакубитрил/валсартаном рассчитывалась исходя из гипотезы о 100% комплаентности пациентов в соответствии с инструкцией по применению лекарственных препаратов.

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание помощи при купировании НЯ, вызванных назначением лекарственной терапии, использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ), и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный – КС

Событие	Затраты, руб.
Дегидратация	22 925,08
Почечное событие	28 546,15
Тяжелая гипогликемия	49 245,75
Перелом	32 976,52
Диабетический кетоацидоз	25 751,33
Ампутация	27 076,25
Смерть	2 314,00
Госпитализация по поводу ХСН	25 956,96
Срочный амбулаторное обращение по поводу ХСН	1 314,80

(34 713,70 руб.) или дневной стационар – ДС (20 454,40 руб.) в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 07.12.2019 №1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов»^{1,2}.

При отсутствии данных о фактическом распределении пациентов между госпитализацией в ДС и КС предполагалось распределение между данными условиями оказания помощи в пропорции 50 на 50%.

В соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од при расчете затрат использовались поправочные коэффициенты «к», равные для КС 0,65 и ДС 0,60 (65 и 60% от среднего норматива финансовых затрат соответственно), отражающие нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного Программой государственных гарантий.

Таким образом, расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), которые оказывают медицинскую помощь в системе обязательного медицинского страхования (ОМС), осуществлялся по следующим формулам:

$$C_{КС} = N_{КС} \times 0,65 \times K3_{КС},$$

$$C_{ДС} = N_{ДС} \times 0,60 \times K3_{ДС},$$

где $C_{КС}$ – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), которые оказывают медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; $C_{ДС}$ – средняя стоимость законченного случая лечения, включенного в КСГ, в условиях ДС за счет средств ОМС; $N_{КС}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; $N_{ДС}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях ДС за счет средств ОМС; 0,65 – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат; 0,60 – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в условиях ДС, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат; $K3_{КС}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации; $K3_{ДС}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

¹Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 №1610 «Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». <http://government.ru/docs/38547/>

²Министерство здравоохранения РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2020 г. (Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения РФ №11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования №17033/26-2/И). <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>

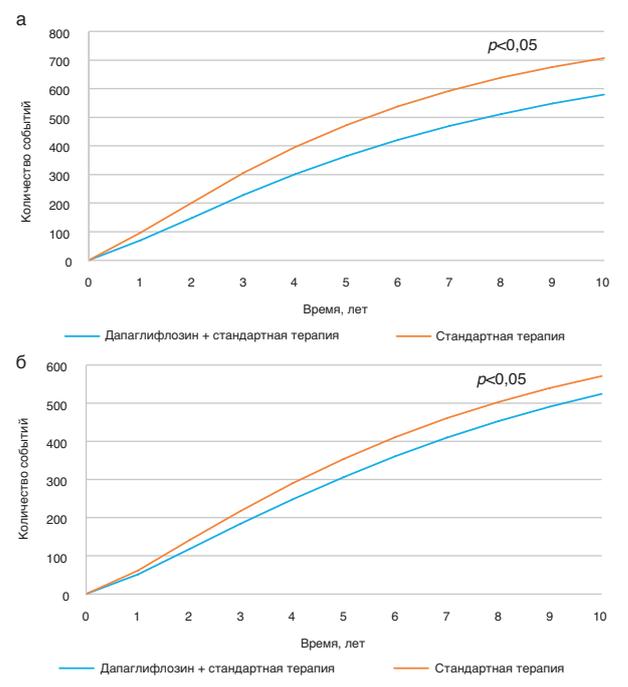
	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Плацебо + стандартная терапия ХСН	Разница
LYGs	5,038	4,682	0,356
QALYs	3,755	3,449	0,306
Прямые затраты, руб., из них:	657 403	493 096	164 307
• стоимость лекарственной терапии	595 630	431 474	164 156
• затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН и терапией НЯ	61 773	61 623	151
Инкрементальная стоимость 1 LYG	460 943		
Инкрементальная стоимость 1 QALY	537 230		

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Плацебо + стандартная терапия ХСН	Разница	NNT
Госпитализации по поводу ХСН	579	707	-128	8
Срочные амбулаторные обращения по поводу ХСН	22	45	-23	44
Сердечно-сосудистая смертность	525	571	-47	22

	Дапаглифлозин + ИАПФ в составе стандартной терапии ХСН	Валсартан/сакубитрил + стандартная терапия ХСН (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ)	Разница (минимизация затрат)
<i>На горизонте моделирования 1 год</i>			
Прямые затраты, руб., из них:	40 107	69 525	-29 417
• стоимость лекарственной терапии	29 169	58 587	-29 417
• затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН и терапией НЯ	10 938	10 938	0
<i>На горизонте моделирования 3 года</i>			
Прямые затраты, руб., из них:	102 435	175 602	-73 167
• стоимость лекарственной терапии	72 579	145 746	-73 167
• затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН и терапией НЯ	29 856	29 856	0

В связи с отсутствием в РФ официально утвержденной методики определения порога готовности платить, отражающего дополнительные затраты, которые готово нести общество за одну дополнительную единицу эффективности (инкрементальную стоимость одного добавленного года жизни), для определения порога готовности платить исполь-

Кривые количества госпитализаций по поводу ХСН (а) и сердечно-сосудистой смертности (б) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. человек, горизонт моделирования 10 лет.



зована методика, предложенная отечественными исследователями. Согласно данной методике в том случае, когда инкрементальная стоимость добавленного года жизни (ICER LYG или QALY) более эффективного лекарственного препарата не превышает величины одного валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, такое медицинское вмешательство считается рентабельным [16]. В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики ВВП РФ в 2019 г. составил 110 046,052 млрд руб., население РФ в среднем за 2019 г. – 146 764 655 человек [17, 18]. Таким образом, ВВП на душу населения составляет 749 813 руб., и полученное значение инкрементальной стоимости 1 добавленного года жизни не превышает данное значение, что говорит об экономической рентабельности интенсификации стандартной терапии ХСН дапаглифлозином (см. табл. 4).

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 128 случаев госпитализаций и 23 срочных амбулаторных обращений по поводу ХСН, а также предотвратить 47 сердечно-сосудистых смертей. Показатель NNT (number need to treat) для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу ХСН составил всего 8 пациентов, сердечно-сосудистой смерти – 22 (табл. 5).

По данным моделирования, количество госпитализаций у пациентов уменьшается уже через год терапии, а кривые сердечно-сосудистой смертности расходятся уже через 1,5 года терапии (см. рисунок).

Анализ затрат при применении дапаглифлозина + ИАПФ в составе стандартной терапии ХСН в сравнении с валсартаном/сакубитрилом в сочетании со стандартной терапией (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ) показал, что применение дапаглифлозина приводит к сокращению затрат на 29 417 руб. на 1 пациента при сопоставимой эффективности за 1 год терапии и на 73 167 руб. на 1 пациента при сопоставимой эффективности за 3 года терапии (табл. 6).

Выводы

Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией позволит у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ II–IV ФК NYHA в течение 10 лет терапии дополнительно получить у каждого

пациента 0,356 LYGs и 0,306 QALYs. Увеличение затрат в указанном в горизонте 10 лет составит 33,3% или 164 307 руб.

Инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни составит 460 943 руб. на пациента, 1 года жизни с поправкой на качество – 537 230 руб., что не превышает значения одного ВВП на душу населения в 2019 г. (749 813 руб.). Таким образом, интенсификация терапии ХСН дапагифлозином является экономически рентабельной.

Применение дапагифлозина в течение 10 лет у 1 тыс. целевых пациентов позволит избежать 128 случаев госпитализаций и 23 срочных амбулаторных визитов по поводу ХСН, а также предотвратить 47 сердечно-сосудистых смертей. Показатель NNT для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу ХСН составляет всего 8 пациентов, сердечно-сосудистой смерти – 22.

Интенсификация стандартной терапии ХСН дапагифлозином в сравнении с валсартаном/сакубитрилом у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40% II–IV ФК NYHA позволит сократить затраты системы здравоохранения на 29 417 руб. на 1 пациента за 1 год терапии и на 73 167 руб. на 1 пациента за 3 года терапии при сопоставимой эффективности.

Полученные данные позволяют заключить, что применение дапагифлозина для терапии пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40% II–IV ФК NYHA экономически обосновано.

Дапагифлозин можно рекомендовать для включения в стандарты медицинской помощи, программы лекарственного обеспечения населения, формулярные перечни медицинских организаций.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз».

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журнал. 2016; (8): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Khronicheskaya serdetschnaya nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnia my znaim i chto dolzhny delat'. Ros. kardiolog. zhurnal. 2016; (8): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 (in Russian).]
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Журн. Сердечная Недостаточность. 2011; 12 (2): 63. [Belenkov Yu.N., Mareev V.Iu., Ageev F.T. et al. Istinnaia rasprostranennost' KhSN v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (issledovanie EPOkHa, gospiatalnyi etap). Zhurn. Serdetschnaya Nedostatochnost'. 2011; 12 (2): 63 (in Russian).]
3. Mosterd A, Cost B, Hoes AW et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam study. Eur Heart J 2001; 22: 1318–27.

4. Горохова С.Г., Рязанов В.В., Пфаф В.Ф. О бремени сердечной недостаточности в России. Лечебное дело. 2014; 3: 42–50. [Gorokhova S.G., Riazhenov V.V., Pfaf V.F. O bremeni serdetschnoi nedostatochnosti v Rossii. Lechebnoe delo. 2014; 3: 42–50 (in Russian).]
5. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015; 55 (10): 13–21. [Sitnikova M.Iu., Iurchenko A.V., Liasnikova E.A. et al. Rezul'taty Rossiiskogo gospiatal'nogo registra khronicheskoi serdetschnoi nedostatochnosti v 3 sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii. Kardiologiya. 2015; 55 (10): 13–21 (in Russian).]
6. Клинические рекомендации. Сердечная недостаточность. 2020 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134> [Klinicheskie rekomendatsii. Serdetschnaya nedostatochnost'. 2020 g. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134> (in Russian).]
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига®. Дата регистрации 21.08.2014. РУ №ЛП-002596. http://grs.rosminzdrav.ru/Gris_View_v2.aspx?routingGuid=fb3abda5-69f1-4b85-8c92-7ca08263b61c&t= [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Forsiga®. Data registracii 21.08.2014. RU №LP-002596. http://grs.rosminzdrav.ru/Gris_View_v2.aspx?routingGuid=fb3abda5-69f1-4b85-8c92-7ca08263b61c&t= (in Russian).]
8. Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. Circulation 2019.
9. Petrie MC, Verma S, Docherty KF et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA 2020; 323 (14): 1353–68. doi: 10.1001/jama.2020.1906
10. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. Circulation 2019.
11. Недогода С.В. Бремя хронической сердечной недостаточности в РФ: мифы и реальность. Доклад на IV Межрегиональной научно-практической конференции «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам». <http://clinchpharmbook.ru/local/pages/?id=36> [Nedogoda S.V. Bremia khronicheskoi serdetschnoi nedostatochnosti v RF: mify i real'nost'. Doklad na IV Mezregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Ot klinicheskikh rekomendatsii – k klinicheskim algoritmam". <http://clinchpharmbook.ru/local/pages/?id=36> (in Russian).]
12. Russia Life Tables 2014. The Human Mortality Database. Russia. Life tables by year of death (period), 1959–2014.
13. WHO CAUSE-SPECIFIC MORTALITY, 2000–2016. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
14. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) for DAPA-HF vs. PARADIGM-HF Comparative efficacy of dapagliflozin as adjunctive therapy versus sacubitril/valsartan as adjunctive therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction for use in, health economic evaluation. Final MAIC Report February 2020.
15. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные на 10.02.2020). ФАС России. <https://fas.gov.ru/documents/686367> [Dannye o predel'nykh razmerakh optovykh nadbavok i predel'nykh razmerakh roznichnykh nadbavok k tsenam na zhizненно neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennyye preparaty, ustanovlennye v sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii (dannye na 10.02.2020). FAS Rossii. <https://fas.gov.ru/documents/686367> (in Russian).]
16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика для вузов. Учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2017. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. Pharmacoconomics for universities. Tutorial. Rostov-on-Don: Phoenix, 2017 (in Russian).]
17. Федеральная служба государственной статистики. Валовой внутренний продукт, годовые данные. [https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1\(2\).htm](https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1(2).htm) [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Valovoi vnutrennii produkt, godovye dannye. [https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1\(2\).htm](https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1(2).htm) (in Russian).]
18. Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения в среднем за год. <https://showdata.gks.ru/report/278930/> [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Chislennost' postoiannogo naseleniia v srednem za god. <https://showdata.gks.ru/report/278930/> (in Russian).]
19. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New Engl J Med 2019; 380 (4): 347–57.
20. Kato ET et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019; 139 (22): 2528–36.
21. Presented by Dr. Felipe Martinez at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 17, 2019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Саласюк Алла Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Виллевалде Светлана Вадимовна – д-р мед. наук, проф., нач. службы анализа и перспективного планирования, управление по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-7652-2962

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Попова Екатерина Андреевна – ассистент каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Zhironov – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Alla S. Salasyuk – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Svetlana V. Villevaude – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0001-7652-2962

Irina N. Barykina – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Viktoriya O. Lutova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Ekaterina A. Popova – Assistant, Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии

В.Н. Шишкова^{✉1,2}, А.И. Мартынов²

¹ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Состояние инсулинорезистентности (ИР) является ключевым звеном патогенеза большого числа болезней, в том числе и сердечно-сосудистых, занимающих лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности в современном мире. Состояния, объединенные ИР, такие как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия, составляют патологическую композицию метаболического синдрома. Рост числа пациентов, имеющих метаболический синдром, обусловлен преобладающими в современном мире нездоровым образом жизни и нерациональным питанием, а также частично ассоциирован с тенденцией глобального старения населения большинства развитых стран. В этой связи необходимо подчеркнуть актуальность связи ИР с развитием специфического осложнения – метаболической кардиомиопатии. Учитывая, что в патогенезе данной кардиомиопатии триггерным событием являются нарушение субстратного равновесия и дальнейшее накопление токсических метаболитов липидов в кардиомиоцитах, предложен термин «липотоксическая кардиомиопатия». Развитие данной кардиомиодистрофии связано с появлением гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда, в дальнейшем трансформирующихся в хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Несмотря на то, что связь между развитием липотоксической кардиомиодистрофии и состояниями, ассоциированными с ИР достаточно тесная, до настоящего времени все терапевтические стратегии, основанные только на комплексной терапии с применением антидиабетических и гиполипидемических препаратов, не привели к уменьшению риска развития кардиомиопатии. Существует потребность в поиске эффективных терапевтических стратегий для снижения частоты развития как липотоксической кардиомиодистрофии, так и сопряженной с ней хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200341

Review

Insulin resistance: focus on the pathogenesis of cardiomyopathy

Veronika N. Shishkova^{✉1,2}, Anatolii I. Martynov²

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]veronika-1306@mail.ru

Abstract

Insulin resistance is the main link of pathogenesis of a lot of diseases, including cardiovascular diseases which are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The combination of insulin resistance – associated disorders, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and hypertriglyceridemia, refers to metabolic syndrome. The increase in the number of patients with metabolic syndrome is due to a prevalence of unhealthy lifestyle and inappropriate dietary pattern in the modern world, and is also partially associated with the trend of population aging in most developed countries. In this regard, it is necessary to emphasize the relevance of the link between insulin resistance and the development of a specific complication – metabolic cardiomyopathy. Given that the triggering event in pathogenesis of this cardiomyopathy is alterations in substrate balance with following accumulation of lipotoxic metabolites in cardiomyocytes, the term “lipotoxic cardiomyopathy” has been proposed. This cardiomyodystrophy is associated with myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction, which thereafter result into chronic heart failure with a preserved ejection fraction. Although the link between the lipotoxic cardiomyodystrophy and insulin resistance-associated disorders is quite close, till now all therapeutic strategies involving only complex therapy with antidiabetic and lipid-lowering drugs have not led to a decrease in the risk for cardiomyopathy. There is a need in searching for effective therapeutic strategies to reduce the incidence of both lipotoxic cardiomyodystrophy and associated chronic heart failure.

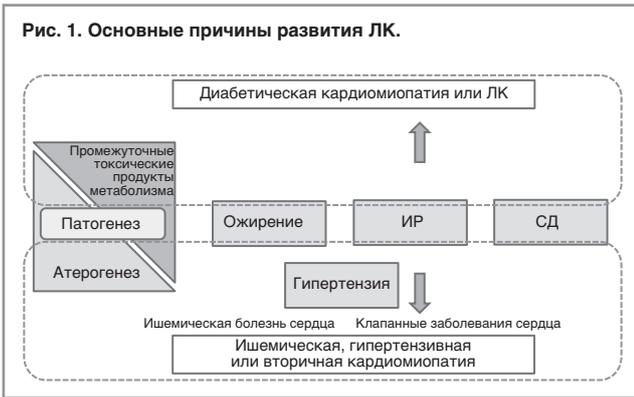
Key words: insulin resistance, cardiomyopathy, chronic heart failure.

For citation: Shishkova V.N., Martynov A.I. Insulin resistance: focus on the pathogenesis of cardiomyopathy. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200341

Состояние инсулинорезистентности (ИР) сопровождается развитием большого количества заболеваний, являющихся плацдармом для развития сердечно-сосудистой патологии [1]. Висцеральное ожирение, представляющее собой морфологический субстрат ИР, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия – компоненты патогенеза метаболического синдрома (МС) и его осложнений [2, 3]. Рост числа пациентов, имеющих полный МС, обусловлен преобладающим в современном мире нездоровым образом жизни и питания, а также частично ассоциирован с тенденцией к глобальному постарению населения большинства развитых стран [3].

Из проведенных исследований известно, что развитие МС многократно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 4]. В конце XX в. в исследованиях подтвержден факт развития гипертрофии миокарда левого желудочка в сочетании с его сократительной дисфункцией у пациентов с ИР и СД 2-го типа и не имеющих других факторов риска [5]. Так, описана «диабетиче-

ская кардиомиопатия», развивающаяся независимо от наличия артериальной гипертензии или другой сердечной патологии. Сегодня диагноз диабетической кардиомиопатии можно поставить, исключая при этом первичные и вторичные причины развития кардиомиопатии у пациента [6]. Следует отметить, что у лиц с ИР, но без СД 2-го типа развитие подобной кардиомиопатии также возможно, поскольку данный вид кардиомиопатии связан прежде всего с состоянием ИР, однако в таком случае диагноз диабетической кардиомиопатии поставить нельзя ввиду отсутствия СД. Принимая во внимание, что в патогенезе развития диабетической кардиомиопатии ключевым звеном являются нарушение субстратного равновесия и токсическое накопление липидов в кардиомиоцитах, а также факт возможного сочетания у пациентов состояния ИР не только с СД, но и с ожирением, атерогенной дислипидемией или артериальной гипертензией, в иностранной литературе предложен термин «липотоксическая кардиомиопатия» (ЛК) [7]. На рис. 1 показаны основные причины развития ЛК.

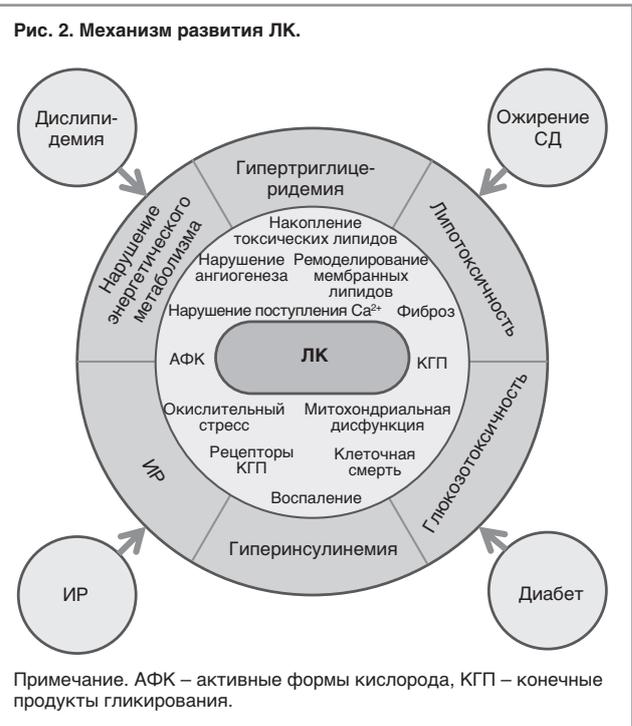


Клиника и патогенез ЛК

Самые ранние этапы развития ЛК ассоциированы с появлением гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и диастолической дисфункции, в дальнейшем трансформирующихся в ХСН с сохраненной фракцией выброса. Появление систолической дисфункции возможно на поздних стадиях развития ЛК [3]. Согласно данным исследований у большинства пациентов с ХСН есть по крайней мере одно из заболеваний, связанных с состоянием ИР – висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия или СД 2-го типа, что позволяет предположить участие ЛК в развитии ХСН [3, 7].

Патогенез ЛК сложный и многофакторный, однако измененный сердечный метаболизм является ключевым аспектом, лежащим в основе данного состояния, отличающим его от других видов кардиомиопатий (рис. 2). Известно, что свободные жирные кислоты (СЖК) являются предпочтительным энергетическим субстратом для кардиомиоцитов, в то время как глюкоза может использоваться в качестве запасного варианта при возникновении эпизодического дефицита энергии [8]. В патогенезе ИР принимает участие жировая ткань, которая выходит из-под антилипидолитического контроля инсулина, благодаря чему в кровь поступает большое количество СЖК. Скорость процессов поглощения и окисления СЖК в кардиомиоцитах многократно возрастает, в то время как утилизация глюкозы снижается, что влечет за собой увеличение потребности в кислороде, а из-за развивающегося вследствие данной ситуации дисбаланса между поглощением и окислением СЖК начинается патологическое накопление липидов в сердце [9]. Так развивается кардиальный стеатоз, являющийся отличительной чертой патогенеза ЛК, предшествующий возникновению ХСН и характеризующийся чрезмерным накоплением в везикулах кардиомиоцитов липидов и их токсичных метаболитов [10]. Учитывая описанные особенности ЛК, ее можно было бы классифицировать как болезнь накопления липидов, однако наследственные кардиомиопатии, связанные с накоплением липидов (например, вследствие мутаций в гене жировой триглицеридлипазы – ATGL или в гене ацил-коэнзим А дегидрогеназы – ACADVL), клинически и патогенетически отличаются от кардиомиопатии, индуцированной МС [11].

Липидные метаболиты, которые играют важную роль в формировании кардиостеатоза, представляют собой продукты незавершенных окислительно-восстановительных реакций. К таким метаболитам относят прежде всего ацилкарнитины, диацилглицериды и церамиды. Все они влияют на широкий круг биологических процессов, включая клеточный метаболизм, рост, пролиферацию и функцию митохондрий кардиомиоцитов [12–14]. Церамиды увеличивают продукцию свободных радикалов посредством нарушения митохондриального транспорта электронов, тем самым способствуя апоптозу, а их дальнейшее накопление приводит к прогрессии ГЛЖ и развитию ХСН [12]. Диацилглицериды действуют как вторичные мессенджеры для активации передачи сигналов протеинкиназы С, что, в свою очередь, приводит к развитию ИР и активации воспаления



[13]. Необходимо отметить, что церамиды и диацилглицериды являются продуктами неокислительных реакций ацилкарнитинов при чрезмерном накоплении последних. Ацилкарнитины представляют собой эфиры карнитина и СЖК, которые образуются с целью переноса активированных жирных кислот внутрь митохондрий. Нарушения, предшествующие возникновению субстратного дисбаланса в кардиомиоцитах, существенно повышают уровень длинноцепочечных ацилкарнитинов (ДАц). Несмотря на то, что не все патогенетические пути ДАц в метаболизме и функционировании кардиомиоцитов описаны, на сегодняшний день в клинических исследованиях установлено, что накопление ДАц может негативно влиять на электрофизиологическую функцию миокарда, усиливает проницаемость митохондриальной мембраны и приводит к развитию воспалительных реакций [14]. Также негативным метаболическим эффектом накопления ДАц в кардиомиоцитах является усиление процессов ИР за счет уменьшения метаболизма пирувата в митохондриях и снижения поступления глюкозы посредством угнетения ее транспортера GLUT-4 [15, 16]. В исследованиях также продемонстрировано, что высокий уровень циркулирующих ДАц независимо ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ХСН, ГЛЖ [17].

Таким образом, поскольку ключевым патофизиологическим моментом ЛК является развитие дисбаланса между поглощением и использованием СЖК в кардиомиоцитах, у пациентов с состоянием ИР эти обстоятельства должны иметь решающее значение для выбора терапевтической стратегии. Учитывая, что ранняя стадия ЛК и все сопутствующие ей функциональные нарушения могут быть обратимы, оптимальным подходом к профилактике и лечению ЛК считается, с одной стороны, целенаправленное и максимально раннее воздействие на все факторы риска, особенно ожирение, а с другой – на ключевое патофизиологическое нарушение – изменения в субстратном метаболизме миокарда.

Традиционно все мероприятия с лечебной или профилактической направленностью делятся на немедикаментозные и медикаментозные. В исследованиях продемонстрировано, что физическая активность и правильные изменения в рационе питания – стандартные вмешательства для контроля за массой тела, которые также способствуют улучшению состояния у пациентов с ССЗ и снижают преждевременную

смертность [18]. Несмотря на то, что связь между развитием ЛК и ИР, ожирением, дислипидемией и СД достаточно тесная, до настоящего времени все терапевтические стратегии, основанные только на применении комплекса антидиабетических и гиполипидемических препаратов, не привели к уменьшению риска развития кардиомиопатии и ХСН [19]. Таким образом, существует потребность в поиске эффективных альтернативных терапевтических стратегий для снижения распространенности и частоты развития как ЛК, так и сопряженной с ней ХСН.

Заключение

Распространенность заболеваний, ассоциированных с состоянием ИР, продолжает стремительно расти во всех странах. Также отмечается увеличение заболеваемости ССЗ, включая и ХСН, одной из причин которой могут являться кардиальный стеатоз и ЛК. Таким образом, лучшее понимание молекулярных механизмов ЛК приобретает все большее значение в современной клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Feigin VL, Roth M, Naghavi GA et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet Neurol* 2016; 15 (9): 913–24.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica, 2004. [Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica, 2004 (in Russian).]
3. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134 (23): e535–e578.
4. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101: 2271–6.
5. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30 (6): 595–602.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B 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. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.
7. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 387–407.
8. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 207–58.
9. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Diamant M et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1793–9.
10. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1524–32.
11. Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G et al. ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1. *Nat Med* 2011; 17: 1076–85.
12. Bikman BT, Summers SA. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *J Clin Invest* 2011; 121: 4222–30.
13. Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 574–84.
14. McCain CS, Knotts TA, Adams SH. Acylcarnitines – old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 617–25.
15. Schooneman MG, Vaz FM, Houten SM, Soeters MR. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance. *Diabetes* 2013; 62: 1–8.
16. Makrecka M, Kuka J, Volska K et al. Long-chain acylcarnitine content determines the pattern of energy metabolism in cardiac mitochondria. *Mol Cell Biochem* 2014; 395: 1–10.
17. Ahmad T, Kelly JP, McGarrah RW et al. Prognostic implications of long-chain acylcarnitines in heart failure and reversibility with mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 291–9.
18. Bray GA, Frunbeck G, Ryan DH et al. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387: 1947–56.
19. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabet Endocrin* 2015; 3: 356–66.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шшикова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРИН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 лечебного фак-та с курсом эхокардиографии ФПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», президент Российского научного медицинского общества терапевтов

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Anatolii I. Martynov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы

Е.В. Кудина[✉], И.А. Самкова, В.Н. Ларина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉e-kudina@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Гиперлипидемия является одним из важнейших факторов риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время используется несколько классов гиполипидемических лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность на протяжении последних десятилетий. Однако у ряда пациентов отмечается непереносимость данных препаратов или не удается достичь целевых уровней липидного спектра на фоне применения максимальных доз и комбинированной терапии. Это диктует необходимость создания новых липидснижающих препаратов.

Цель. Представить данные доказанной эффективности широко применяемых препаратов в лечении гиперлипидемии и перспективы терапии данной патологии.

Материалы и методы. Проанализированы литературные источники, включая российские и европейские рекомендации за последние 10 лет.

Результаты. В статье представлены результаты многоцентровых международных рандомизированных клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность основных классов липидснижающих препаратов в виде как моно-, так и комбинированной терапии. Обсуждаются показания к назначению фибратов, эзетимиба, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и ингибиторов фермента пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в зависимости от клинических ситуаций. Представлена информация о механизмах действия новых липидснижающих препаратов – бемпедоевой кислоты и инклисирана. Приводятся результаты клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность данных препаратов.

Заключение. Достижение целевых уровней показателей липидного обмена у пациентов с ССЗ является важным звеном в программе снижения риска развития и прогрессирования ССЗ. На данный момент основными препаратами для лечения гиперлипидемии остаются статины. Но у части пациентов для достижения цели требуется назначение комбинированной терапии, в которой могут использоваться как давно применяемые фибраты, эзетимиб, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, так и наиболее новые препараты: ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота и инклисиран.

Ключевые слова: гиперлипидемия, статины, фибраты, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, бемпедоевая кислота, инклисиран.

Для цитирования: Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н. Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200292

Review

Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives

Ekaterina V. Kudina[✉], Irina A. Samkova, Vera N. Larina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉e-kudina@mail.ru

Abstract

Background. Hyperlipidemia is one of the most important risk factors for the onset and progression of cardiovascular diseases. Currently, several classes of drugs are used in lipid-lowering therapy, which have proven their effectiveness over the past decades. However, in a number of patients there is an intolerance to these drugs or it is not possible to achieve the target levels of the lipid spectrum against the background of the use of maximum doses and combination therapy. This dictates the need to create new lipid-lowering drugs.

Aim. To present data on the proven efficacy of widely used drugs in the treatment of hyperlipidemia and the prospects for therapy of this pathology.

Materials and methods. We analysed literature sources, included European and Russian guidelines in the last 10 years.

Results. The article presents the results of multicenter international randomized clinical trials that studied the efficacy and safety of the main classes of lipid-lowering drugs, both in the form of mono- and combination therapy. The indications for the administration of fibrates, ezetimibe omega-3-fats and PCSK9 inhibitors, depending on clinical situations, are discussed. Information on the mechanisms of action of new lipid-lowering drugs – bempedoic acid and inclisiran is presented. The results of clinical trials studying the efficacy and safety of these drugs are presented.

Conclusion. Achieving the target levels of lipid metabolism in patients with cardiovascular diseases is an important link in the program to reduce the risk of development and progression of cardiovascular diseases. At the moment, statins remain the main drugs for the treatment of hyperlipidemia. But in some patients, in order to achieve the goal, the appointment of a combination therapy is required, in which both the long-used fibrates, ezetimibe, omega-3-fats, and the most recent drugs: PCSK9 inhibitors, bempedoic acid and inclisiran can be used.

Key words: hyperlipidemia, statins, fibrates, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, omega-3-fats, bempedoic acid, inclisiran.

For citation: Kudina E.V., Samkova I.A., Larina V.N. Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200292

Гиперлипидемия является одним из наиболее серьезных факторов риска развития таких значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, цереброваскулярная болезнь, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. В международном исследовании INTERHEART, в котором анализировались данные 26 тыс. пациентов из 52 стран мира, было показано, что дислипидемия наряду с курением является фактором риска развития острого инфаркта миокарда [1].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдро-

мов, где введено понятие «клиническая вероятность» болезни коронарных артерий, дислипидемия названа в ряду наиболее значимых неблагоприятных факторов [2].

По данным масштабного исследования ЭССЕ-РФ, проводимого в 11 регионах Российской Федерации в 2012–2013 гг., повышенный уровень холестерина (ХС) имеют 57,6% лиц в возрасте от 25 до 64 лет [3]. В связи с этим необходимость коррекции повышенных показателей липидного спектра на данный момент является важнейшим компонентом не только лечения ССЗ, но и их профилактики.

В обзорной статье представлен анализ литературных источников, включая российские и европейские рекоменда-

Исследование	Критерии включения	Число пациентов	Препараты	Результат
JUPITER	Пациенты без анамнеза ССЗ или СД, имевшие уровень ХС ЛПНП < 3,36 ммоль/л и повышенный уровень высокочувствительного СРБ	17 802	Розувастатин/плацебо	Снижение риска развития ССО
CARDS	Пациенты с СД 2 без ССЗ и 1 из факторов риска: ретинопатия, альбуминурия, курение, артериальная гипертензия	2838	Аторвастатин/плацебо	Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий
SPARCL	Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе и стенозом сонных артерий	4731	Аторвастатин/плацебо	Снижение частоты инсульта
ASCOT	Пациенты с артериальной гипертензией и уровнем общего ХС ≤ 6,5 ммоль/л	10 305	Аторвастатин/плацебо	Снижение частоты фатального и нефатального инсульта и всех сердечно-сосудистых событий
HOPE-3	Пациенты с умеренным риском развития ССЗ	12 705	Розувастатин/плацебо	Снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфаркта и инсульта

Примечание. СД 2 – СД 2-го типа.

Исследование	Критерии включения	Число пациентов	Препараты	Результат
CORONA	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка	5011	Розувастатин/плацебо	Повышение уровня аланинаминотрансферазы и креатинфосфокиназы регистрировалось с одинаковой частотой в группе розувастатина и плацебо
JUPITER	Пациенты без анамнеза ССЗ или СД, имевшие уровень ХС ЛПНП < 3,36 ммоль/л и повышенный уровень высокочувствительного СРБ	17 802	Розувастатин/плацебо	Повышение уровня трансаминаз было сопоставимо в группе розувастатина и плацебо. Отмечалось повышение частоты возникновения СД 2
SPARCL	Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе и стенозом сонных артерий	4731	Аторвастатин/плацебо	Повышение частоты возникновения СД 2
IDEAL	Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда	8888	Аторвастатин 80 мг/симвастатин 20 мг	Повышение частоты возникновения СД 2 при приеме аторвастатина
TNT	Пациенты с ИБС	10 001	Аторвастатин 80 мг/аторвастатин 10 мг	Повышение частоты возникновения СД 2 при приеме аторвастатина 80 мг

ции, за последние 10 лет, посвященных оценке эффективности широко применяемых гиполипидемических лекарственных препаратов и перспективам терапии гиперлипидемии.

Статины и снижение риска развития ССЗ

На протяжении последних десятилетий основное место в липидснижающей терапии прочно заняли статины. Их эффективность доказана во многих клинических исследованиях. В табл. 1 приведены результаты нескольких крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), целью которых было изучение влияния терапии статинами на снижение риска развития ССЗ [4–8].

По мере накопления опыта применения данного класса препаратов стало очевидно, что опасения по поводу значимых и часто встречающихся побочных действий статинов оказались необоснованными.

В табл. 2 приведены исследования, в которых изучалась частота нежелательных явлений при приеме статинов [9, 10].

В ряде исследований было показано увеличение числа случаев развития сахарного диабета (СД) на фоне приема статинов по сравнению с плацебо. Впервые этот негативный эффект был выявлен в исследовании ЮПИТЕР и в дальнейшем подтвержден в исследовании TNT. В исследованиях IDEAL и SPARCL было показано, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается при приеме препаратов в более высокой дозировке. Но во всех этих исследованиях было однозначно доказано, что значимость

снижения частоты возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) значительно перевешивала негативный эффект [11–13]. Развитие СД наиболее вероятно у пациентов, имеющих к этому предпосылки – инсулинорезистентность, неблагоприятная наследственность, ожирение. Поэтому у данной категории пациентов необходимы более тщательный контроль показателей углеводного обмена и применение статинов в тех минимальных дозировках, которые обеспечивают достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Также при выборе конкретного препарата следует учитывать, что наименьший риск развития СД выявляется при применении препарата из класса статинов – питавастатина.

По строению молекула питавастатина отличается от молекул других статинов наличием дополнительной циклопропильной группы. Благодаря этому препарат обладает более выраженным, чем у других статинов, сродством к молекуле ГМГ-КоА-редуктазы и эффективен в значительно меньшей дозе, чем другие препараты этого класса. Кроме этого, в отличие от других статинов, питавастатин не только снижает уровень ЛПНП и триглицеридов (ТГ), но и повышает уровень липопротеинов высокой плотности. В ряде РКИ, в которых питавастатин применялся у пациентов с разными вариантами ИБС или атеросклерозом сонных артерий (TOGETHAR, CIRCLE, EPOCH-CAS, REAL-CAD), была продемонстрирована высокая эффективность препарата в отношении нормализации показателей липидного спектра, стабилизации атеросклеротического процесса в коронарных

Название исследования	Критерии включения	Число пациентов	Терапия	Выводы
IMPROVE-IT	Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром	18 000	Эзетимиб + симвастатин/плацебо + симвастатин	Добавление эзетимиба к симвастатину снизило уровень сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда или инсульта
ACCORD lipid study	Пациенты с СД 2, получавшие терапию статинами	5518	Фенофибрат + симвастатин/плацебо + симвастатин	Комбинированная терапия с использованием фенофибрата и симвастатина не снизила риск фатальных кардиоваскулярных событий, нефатальных инсульта и инфаркта миокарда в общей популяции, но снизила эти показатели у пациентов с высоким уровнем ТГ
FOURIER	Пациенты с очень высоким риском ССО	13 750	Статин + эволюкумаб, статин + плацебо	Эволюкумаб снизил риск возникновения основных сердечно-сосудистых исходов у пациентов очень высокого риска
ODYSSEY Outcomes	Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром с высокими уровнями ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л), сохраняющимися на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах	18 924	Статин + плацебо, статин+ алирокумаб	Снижение уровня ЛПНП. Снижение частоты больших сердечно-сосудистых событий
REDUCE-IT	Пациенты в возрасте ≥ 45 лет с установленным диагнозом ССЗ или в возрасте ≥ 50 лет с СД и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска развития осложнений ССЗ, принимавшие статины	8173	Статин/эйфир эйкозапентаеновой кислоты, статин/плацебо	Снижение риска ССО у лиц с гипертриглицеридемией
OSLER-1	Пациенты, не достигшие целевого уровня ЛПНП на фоне приема статинов	1255	Эволюкумаб + статин/плацебо + статин	Снижение ЛПНП на 56–57% (нежелательные лекарственные реакции сопоставимы с плацебо)

и сонных артериях. Ни в одном из исследований не было выявлено проявлений рабдомиолиза и новых случаев СД.

В исследовании LIVES было продемонстрировано благоприятное действие питавастатина на функцию почек – повышение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической почечной недостаточностью [14–16].

Данный препарат обладает низким потенциалом межлекарственного взаимодействия, что обеспечивает оптимальное лечение пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько медикаментов.

Фибраты, эзетимиб и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот

Помимо статинов в арсенале врача на протяжении длительного времени имеются и другие классы липидснижающих препаратов: фибраты, эзетимиб и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Особенностью фибратов является значимое снижение уровня ТГ, в связи с чем показанием к их применению является гипертриглицеридемия. Фибраты могут применяться в качестве монотерапии при непереносимости статинов или в комбинации со статинами при недостаточной эффективности последних в отношении снижения уровня ТГ.

Омега-3-ПНЖК, наиболее эффективной из которых является эйкозапентаеновая, также обладают способностью снижать уровень ТГ. Эти препараты рекомендовано назначать в комбинации со статинами в тех случаях, когда не удается достичь целевого уровня ТГ на фоне терапии [17].

Значимость этих классов препаратов (фибраты и омега-3-ПНЖК) определяется негативной ролью триглицеридемии в развитии ССО. Повышенный уровень ТГ значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий даже при достигнутых целевых показателях ЛПНП [18–20]. Согласно критериям NCEP ATP III нормальное значение ТГ определяется при уровне менее 1,7 ммоль/л, от 1,7 до 2,3 ммоль/л – значение рассматривается как промежуточно-высокое, от 2,3 до 5,6 ммоль/л – высокое. Уровень ТГ более

5,6 ммоль/л расценивается как гипертриглицеридемия. При промежуточно-высоком уровне ТГ рекомендуют диетические мероприятия и оптимизацию физической активности. Медикаментозную терапию начинают при показателях ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л с целью достижения уровня 1,7 ммоль/л.

Эзетимиб является ингибитором абсорбции ХС в тонком кишечнике. В крупных РКИ IN-CROSS (618 пациентов) и IN-PRACTICE (786 пациентов) было показано, что комбинированная терапия статином и эзетимибом снижает уровень ЛПНП значительно эффективнее, чем монотерапия статинами [21].

В качестве монотерапии эзетимиб применяется редко, как правило, при непереносимости статинов. Обычно его назначают в сочетании со статинами при их недостаточной эффективности или невозможности увеличить дозу из-за возникновения побочных эффектов.

К примеру, результаты Study of Heart and Renal Protection (SHARP) показали, что снижение уровня ХС на фоне приема комбинации симвастатина и эзетимиба у пациентов с хронической почечной недостаточностью привело к уменьшению риска развития «основных атеросклеротических событий» на 17%, включая снижение риска негеморрагического инсульта и частоту проведения реваскуляризации, по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо [22].

Наиболее новыми препаратами в линейке липидснижающих средств являются ингибиторы фермента пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Данные препараты относятся к классу моноклональных антител, а механизм действия заключается в ингибировании фермента PCSK9. PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП на поверхности гепатоцитов, способствуя их деградации. Эти рецепторы фиксируют и выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП, поэтому их блокирование приводит к повышению концентрации ЛПНП в крови. Препараты, ингибирующие PCSK9, повышают количество активных рецепторов, в результате чего увеличивается захват ЛПНП и

снижается их концентрация в крови. В настоящее время в РФ зарегистрированы два ингибитора PCSK9 – алирокумаб и эволокумаб. Основным показанием к назначению данных препаратов является недостижение целевого уровня ЛПНП при терапии статинами в максимальных дозах.

В табл. 3 приведены результаты масштабных РКИ, целью которых была оценка эффективности комбинированной липидснижающей терапии при отсутствии достижения целевых уровней липидного спектра на фоне терапии статинами [23–26].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость постоянной липидснижающей терапии у лиц с повышенным уровнем ЛПНП и ТГ. Применение статинов, фибратов, эзетимиба на протяжении последних десятилетий позволило предупредить большое количество ССО, как фатальных, так и нефатальных. Масштабный метаанализ Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), в который были включены 170 тыс. пациентов из 26 РКИ, изучавших эффективность статинов, продемонстрировал значимый вклад липидснижающей терапии в профилактику ССО. Так, при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л количество смертей от ИБС снизилось на 20%, суммарный риск нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти – на 21% [27]. Также убедительным является исследование по многофакторной профилактике (MRFIT), в которое были включены более 350 тыс. мужчин в возрасте от 35 до 57 лет, наблюдавшиеся в течение 6 лет. Исследование показало четкую связь уровня общего ХС и смертности от ИБС [28].

Бемпедоевая кислота

Не все пациенты, которым необходима липидснижающая терапия, могут принимать перечисленные препараты из-за наличия противопоказаний или возникающих нежелательных реакций. К тому же у части пациентов не удается достигнуть целевого уровня показателей липидного спектра, несмотря на прием статинов в максимальных дозах. Это диктует необходимость разработки и изучения принципиально новых препаратов, действие которых направлено на коррекцию гиперлипидемии.

Одним из таких новых препаратов является бемпедоевая кислота – ингибитор фермента АТФ-цитратлиазы. Этот фермент катализирует одну из реакций синтеза ХС. АТФ-цитратлиаза в каскаде холестеринового синтеза находится выше 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), на которую воздействуют статины. В широкомасштабное генетическое исследование, изучавшее действие данного фермента, были включены 654 783 участника, из которых 105 429 имели серьезные ССЗ. При исследовании было выяснено, что генетическое ингибирование АТФ-цитратлиазы коррелирует с более низким уровнем липидов плазмы. Эти данные послужили основанием для создания нового препарата, снижающего уровень ХС и его фракций [29].

В отличие от ГМГ-КоА-редуктазы, АТФ-цитратлиаза действует только в клетках печени и инактивируется в мышечной ткани. Поэтому препарат, ингибирующий данный фермент, не приводит к миопатии, характерной нежелательной реакции блокаторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов. Это свойство бемпедоевой кислоты оказывается существенным у тех пациентов, у которых возникает поражение мышц на фоне терапии статинами. Также препарат в комбинации со статинами может стать необходимой частью терапии в тех случаях, когда не удается достичь целевого уровня ЛПНП на фоне монотерапии даже в максимальных дозах.

В 2018 г. была закончена серия плацебо-контролируемых исследований III фазы, изучающих эффективность и безопасность терапии бемпедоевой кислотой [30]. В исследовании CLEAR Wisdom приняли участие 779 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и неэффективностью предыдущей терапии. После 3 мес терапии у всех

пациентов отмечалось снижение ЛПНП, ТГ, С-реактивного белка (СРБ) [31].

В исследовании CLEAR Serenity эффективность бемпедоевой кислоты изучалась у 345 пациентов с непереносимостью статинов. Через 24 нед приема отмечалось значимое снижение ЛПНП и СРБ в сравнении с плацебо [32].

В более масштабном исследовании CLEAR Harmony приняли участие 2230 пациентов. Длительность наблюдения составляла 52 нед. Бемпедоевая кислота назначалась пациентам с клинически значимым атеросклерозом и/или гетерозиготной семейной гиперлипидемией, у которых максимальная терапия статинами не приводила к достижению целевых уровней ЛПНП. Данное исследование также продемонстрировало эффективность бемпедоевой кислоты как липидснижающего препарата [33].

В исследовании CLEAR Tranquility эффективность бемпедоевой кислоты изучалась у 269 пациентов, получавших монотерапию эзетимибом в связи с непереносимостью статинов. Добавление бемпедоевой кислоты к эзетимибу привело к значимому снижению ЛПНП по сравнению с плацебо [34]. В настоящее время создан и проходит клинические испытания препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию эзетимиба и бемпедоевой кислоты.

Во всех приведенных исследованиях частота нежелательных явлений при приеме бемпедоевой кислоты была сопоставима с плацебо.

Таким образом, применение бемпедоевой кислоты может стать одним из решений проблемы непереносимости или недостаточной эффективности статинов. Особенно существенную роль этот препарат может сыграть при лечении тех пациентов, у которых пришлось отменять статины, несмотря на их эффективность из-за развившейся миопатии.

Инклизирин

Еще одним перспективным препаратом в борьбе с гиперлипидемией рассматривается инклизирин. Инклизирин представляет собой химически синтезированную малую интерферирующую РНК, которая блокирует гены, регулирующие активность PCSK9 в печени. Данный препарат вводится парентерально 1 раз в 6 мес. Он имеет два существенных преимущества перед ингибиторами PCSK9. Во-первых, последние, являющиеся моноклональными антителами, имеют высокую стоимость, а предполагаемая стоимость инклизирана ожидается существенно ниже. Во-вторых, ингибиторы PCSK9 имеют меньшую продолжительность действия, в результате чего их требуется вводить 1–2 раза в месяц. Частота применения инклизирана 2 раза в год поможет решить проблему недостаточной приверженности липидснижающей терапии. Необходимость ежедневного приема препаратов, в том числе статинов, значительно снижает приверженность лечению у части пациентов, а возможность применения препарата 2 раза в год может значимо улучшить ситуацию.

В 2017–2019 гг. была проведена серия рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, входящих в программу ORION. Часть из них завершена, часть – продолжается. В исследованиях рассматривались разные аспекты применения препаратов, нормализующих липидный спектр. Изучалось влияние препарата при разных формах гиперлипидемии, в том числе семейной гомозиготной гиперхолестеринемии. В разных ветвях РКИ включались пациенты с имеющимися атеросклеротическими заболеваниями или высоким риском их развития, с непереносимостью статинов или не достигшие целевых уровней ЛПНП при применении их в максимальных дозах. Также в одно из исследований включались пациенты с нарушением функции почек. В табл. 4 приведены характеристики РКИ программы ORION, которые были закончены к настоящему моменту. Все исследования имели сходный дизайн: продолжительность 18 мес, препарат вводился в 1 и 90-й день, далее каждые 6 мес. В РКИ ORION-1 применя-

Таблица 4. Характеристики РКИ программы ORION

Название исследования	Критерии включения	Фаза РКИ	Число пациентов
ORION-1	Здоровые добровольцы	II	501
ORION-9	Пациенты с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией	III	482
ORION-10	Пациенты с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом	III	1561
ORION-11	Пациенты с высоким риском ССЗ	III	1617

лись различные дозы препарата: 200, 300 и 500 мг. Наибольшее снижение показателя ЛПНП было достигнуто на фоне двукратной дозы 300 мг инклизирана. В исследованиях III фазы применялась доза 300 мг.

Во всех исследованиях было отмечено значительное снижение уровня ЛПНП, сохранявшееся на протяжении 6 мес. Число нежелательных явлений, в том числе серьезных, было сопоставимо с плацебо. Единственное различие наблюдалось в отношении местных постинъекционных реакций, которые встречались чаще при введении инклизирана [35, 36].

Заключение

В настоящее время врачи располагают значительным спектром лекарственных препаратов, применяемых для нормализации показателей липидного обмена и связанного с этим эффектом снижения риска ССО. Большая доказательная база эффективности и безопасности статинов, фибратов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 и омега-3-ПНЖК позволяет решить проблему гиперлипидемии у большого числа пациентов. Однако у части пациентов возникают побочные реакции на прием данных препаратов или не удается достичь целевых уровней ЛПНП и ТГ даже при назначении максимальных доз. Поэтому внедрение в практику новых гиполипидемических препаратов, таких как бемпедоевая кислота и инклизиран, позволит повысить эффективность терапии и снизить число ССО.

На данный момент статины остаются препаратами первого назначения в лечении гиперлипидемии. При повышенном риске развития СД или его наличии, а также имеющейся у пациента хронической болезни почек препаратом выбора может стать питавастатин. При сохраняющейся гипертриглицеридемии, несмотря на терапию статинами, к лечению необходимо добавить препарат из класса фибратов или омега-3-ПНЖК. При недостаточном эффекте максимально возможной для конкретного пациента дозы статина в плане нормализации уровня ЛПНП к терапии возможно добавить эзетимиб или один из препаратов класса ингибиторов PCSK9. Также высоковероятно, что в ближайшее время альтернативой эзетимиба или ингибиторов PCSK9 могут стать бемпедоевая кислота и инклизиран.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S 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): 937–52.
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации. *Кардиология*. 2020; 60 (4): 130–6. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes in Primary Health Care – the Issue of Acceptability for the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2020; 60 (4): 130–6 (in Russian).]
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14 (6): 917–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921 [Akmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. Correction of Hypercholesterolemia in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: Features and Controversial Issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14 (6): 917–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921 (in Russian).]
5. Карпов Ю.А. Статины как препараты первой линии профилактики и лечения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2018; 1: 3–10. [Karpov Y.A. Statins as first-line drugs for the prevention and treatment of atherosclerosis and related to it. *Atmosfera. Cardiology news*. 2018; 1: 3–10 (in Russian).]
6. Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин – 20 лет в борьбе за жизнь. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 2 (154): 134–49. [Gogolashvili N.G. Atorvastatin – 20 years in the struggle for life. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 2 (154): 134–49 (in Russian).]
7. Сусеков А.В., Блохин А.Б., Лугинова З.Г. и др. Статины в профилактике ишемического инсульта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (4): 409–16. [Susekov A.V., Blohin A.B., Luginova Z.G. et al. Kuharchuk Statins in prevention of ischemic stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9 (4): 409–16 (in Russian).]
8. Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (3): 334–8. [Napalkov D.A. The safety of statins: what a physician needs to know. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10 (3): 334–8 (in Russian).]
9. Казюлин А.Н. Статины и печень: взгляд гастроэнтеролога. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 89–95. DOI: 10.26442/20751753_19.10.89-95 [Kazyulin A.N. Statins and the liver: a point of view from the gastroenterologist. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 89–95. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.89-95 (in Russian).]
10. Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (1): 96–101. [Drapkina O.M., Chernova E.M. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11 (1): 96–101 (in Russian).]
11. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Шептулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (6): 85–90. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Sheptulina A.F. Statins and diabetes mellitus: risks and benefits. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (6): 85–90 (in Russian).]
12. Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44 [Ostroumova O.D. Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44 (in Russian).]
13. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018 год. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (9): 89–99. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99> [Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Villevalde S.V. Statins associated diabetes: state of the problem in 2018. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (9): 89–99. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99> (in Russian).]
14. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А., Фомичева О.А. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Особенности и преимущества. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017; 1: 32–40. [Sorokin E.V., Karpov Y.A., Fomichev O.A. Pitavastatin is a new HMG-CoA reductase inhibitor. Features and Benefits. *Atmosfera. Cardiology news*. 2017; 1: 32–40 (in Russian).]
15. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241 (2): 409–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001
16. Катапано А., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Питавастатин – современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017; 2: 105–7.

- [Catapano A., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Pitavastatin is a modern statin for the correction of dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications. Resolution of the expert council. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017; 2: 105–7 (in Russian).]
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
 18. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010; 106 (6): 757–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.14
 19. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015; 19: 1–12. DOI: 10.1016/S1567-5688(15)30001-5
 20. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. *Рос. кардиол. журн.* 2019; 24 (9): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51>
[Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24 (9): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51> (in Russian).]
 21. Сергиенко И.В. Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах. Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 1: 37–47.
[Sergienko I.V. Inhibition of cholesterol absorption in the enterocytes. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2012; 1: 37–47 (in Russian).]
 22. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al., on behalf of the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
 23. Марцевич С.Ю. Новости доказательной медицины: результаты исследования IMPROVE-IT и их значение для клинической практики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (2): 165–6.
[Martsevich S.Yu. News of evidence-based medicine: results of the IMPROVE-IT trial and their implications for clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015; 11 (2): 165–6 (in Russian).]
 24. Результаты клинического исследования FOURIER. Новые возможности лечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Совет Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосоОКП). *Рос. кардиол. журн.* 2017, 5 (145): 85–90. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90>
 - [Results of the clinical trial FOURIER. New opportunities for treatment of very high cardiovascular risk patients. Advisory Board of Russian Society of Cardiology (RSC), Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP). *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 5 (145): 85–90. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90> (in Russian).]
 25. Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (6): 922–34. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6922-934.
[Karpov Y.A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14 (6): 922–34. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6922-934 (in Russian).]
 26. Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2791–802.
 27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J 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: 1670–81.
 28. Stabler J, Neaton JD, The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) – Importance Then and Now. *JAMA* 2008; 300 (11): 1343–5. DOI: 10.1001/jama.300.11.1343
 29. Ference BA, Ray KK, Catapano AL et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 1033–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1806747
 30. Maciej Banach, P. Barton Duell, Antonio M. Gotto et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* DOI: 10.1001/jamacardio.2020.2314
 31. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (18): 1780–8.
 32. Jia X and Virani SS. CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012352. DOI: 10.1161/JAHA.119.012352
 33. Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al., for the CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917
 34. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
 35. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
 36. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. for the ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кудина Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова». E-mail: e-kudina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9547-078X

Самкова Ирина Андреевна – ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5057-6890

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7825-5597

Ekaterina V. Kudina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: e-kudina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9547-078X

Irina A. Samkova – assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5057-6890

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-7825-5597

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Сердечная недостаточность и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца

О.Ю. Миронова^{✉1}, О.А. Сивакова², А.Д. Деев³, В.В. Фомин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия
✉ mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Аннотация

Цель. Выявить влияние сердечной недостаточности на риск развития контрастиндуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), которым показано проведение исследований или вмешательств с внутриаартериальным введением контрастного вещества (КВ).

Материалы и методы. В работу включены 1023 пациента со стабильной ИБС, получавших оптимальную медикаментозную терапию и имеющих показания к проведению коронароангиографии с возможной ангиопластикой коронарных артерий. Исследование являлось наблюдательным открытым проспективным когортным и включено в базу clinicalTrials.gov под номером ID NCT04014153. КИ-ОПП определялось в случае повышения креатинина на 25% и больше от исходного уровня либо на 0,5 мг/дл и более от исходного и оценивалось через 48 ч после введения КВ. Первичной конечной точкой являлось развитие КИ-ОПП в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Большинство больных, включенных в исследование, – лица мужского пола 66,3±10 лет с артериальной гипертензией и повышенной массой тела (индекс массы тела 29,14±5 кг/м²).

Результаты. Из 1023 больных, вошедших в исследование, хронической сердечной недостаточностью страдали 76 человек, которые и стали объектом изучения в нашей работе. Частота КИ-ОПП составила 13,2% (10 случаев) при использовании определения, учитывающего относительный прирост сывороточного креатинина, и 4% (3 случая) – по абсолютному приросту показателя.

Заключение. Пациенты женского пола с исходно высоким уровнем креатинина и низкой скоростью клубочковой фильтрации, страдающие хронической сердечной недостаточностью на фоне стабильной ИБС, требуют введения меньшего количества КВ и своевременного проведения внутриаартериальной гидратации до и после вмешательства с целью снижения частоты КИ-ОПП.

Ключевые слова: контрастиндуцированное острое повреждение почек, контрастиндуцированная нефропатия, контрастассоциированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Сивакова О. А., Деев А.Д., Фомин В.В. Сердечная недостаточность и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 61–63. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200352

Original Article

Heart failure and contrast-induced acute kidney injury in patients with coronary artery disease

Olga Iu. Mironova^{✉1}, Olga A. Sivakova², Aleksandr D. Deev³, Viktor V. Fomin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) , Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

³National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

✉ mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim. To assess the influence of heart failure on the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with stable coronary artery disease (CAD) with indications to diagnostic procedures requiring intra-arterial administration of contrast media.

Materials and methods. 1023 patients, who were receiving optimal medical therapy and had indications to coronary angiography and possible coronary angioplasty, with stable CAD were included in the study. We conducted an observational open prospective cohort study, which was registered in clinicaltrials.gov with ID NCT04014153. CI-AKI was defined as 25% or more increase of baseline serum creatinine, or more than 0.5 mg/dl and was assessed 48 hours after contrast media administration. The primary endpoint was the CI-AKI development according to KDIGO criteria. Most of the patients, included in the study, were males aged 66.3±10 years with arterial hypertension and overweight (BMI 29.14±5 kg/m²).

Results. The study included 1023 patients, 76 suffered from heart failure. The rate of CI-AKI in this group was 13.2% (10 patients). The rate of CI-AKI using the absolute creatinine rise definition was 4% cases (3 cases).

Conclusion. Female patients suffering from heart failure with higher levels of serum creatinine and low glomerular filtration rate need more attention, less amount of contrast and adequate preventive measures before contrast media administration in order to lower the risk of CI-AKI development.

Key words: contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, heart failure.

For citation: Mironova O.Iu., Sivakova O.A., Deev A.D., Fomin V.V. Heart failure and contrast-induced acute kidney injury in patients with coronary artery disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 61–63. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200352

Введение

Количество проводимых чрескожных коронарных вмешательств с каждым годом продолжает расти. Для пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) предпочтительными методами реваскуляризации в настоящее время является ангиопластика со стентированием или проведение операции коронарного шунтирования, перед выполнением которой, как известно, также требуется коронарная ангиография с введением контрастного вещества (КВ).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и ее декомпенсация являются признанными факторами риска поражения почек [1], в том числе после введения КВ. Особенно негативно влияет снижение фракции выброса, по данным небольшого исследования J. Rosenstock и соавт. [2], что нашло отражение в шкале оценки риска M. Maioli и соавт. [3]. Для пациентов с застойной сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек провели попытки профилактики контрастиндуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) с помощью дополнительного

Характеристика	Число больных, n	Число больных, %
Возраст, лет	66,3±10	
Женский пол	22	28,9
Масса тела, кг	84,9±18	
ИМТ, кг/м ²	29,14±5	
Аллергия в анамнезе	14	18,4
Бронхиальная астма	4	5,3
Заболевания почек	21	27,6
Операции на почках	2	2,6
АГ	64	84,2
Сахарный диабет	24	31,6
Гиперурикемия	3	3,9
Всего больных	76	100

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста, массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

назначения нитратов, однако выборка была небольшой [4]. Как известно, основным методом профилактики КИ-ОПП является внутривенная гидратация, которая может представлять опасность для больных с ХСН в случае развития декомпенсации из-за неверной оценки водного баланса. Проводились попытки профилактики КИ-ОПП в зависимости от центрального венозного давления, что показалось многообещающим в небольшой выборке из 264 человек [5].

Цель исследования – определить значимость ХСН как фактора риска развития КИ-ОПП у больных со стабильной ИБС, как правило, более гемодинамически стабильных, чем пациенты с острым коронарным синдромом или кардиогенным шоком.

Материалы и методы

В исследование включили пациентов, проходивших лечение в условиях стационара в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова с диагнозом «хроническая ИБС» и имеющим показанием для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Исследование представляло собой открытое проспективное наблюдательное когортное клиническое исследование. Протокол зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO [6] по острому повреждению почек определялось как повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения КВ. Уровень креатинина определялся всем включенным пациентам до введения контраста и через 48 ч. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле СКД-EPI.

Из 1023 больных, вошедших в исследование, страдали ХСН 76 человек, они и стали объектом изучения в нашей работе. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Стоит обратить внимание на то, что большинство пациентов – лица мужского пола с повышенной массой тела, страдающие артериальной гипертензией (АГ). Таким образом, большая часть исследуемых пациентов страдали стабильной ИБС, АГ и ХСН. У 1/3 пациентов выявлен сахарный диабет.

Всем включенным пациентам до вмешательства с введением контраста выполнили общеклиническое обследование, рентгенографию грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись эхокардиография, общий, биохимический анализы крови, коагулограмма, а также другие исследования в случае необходимости.

Препарат	Число больных, n	Число больных, %
Метформин	13	17,1
β-Адреноблокаторы	71	93,4
НПВП	5	6,6

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

В табл. 2 представлены данные о приеме пациентами препаратов, для которых описано потенциально нефротоксичное действие.

Первичной конечной точкой принято развитие КИ-ОПП по критериям KDIGO.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились с использованием Prism 8 for macOS (version 8.4.2), Калифорния, США, и SAS (Statistical Analysis System) 6.12, Северная Каролина, США.

Описательная статистика включала в себя определение средних значений и стандартного отклонения величин, 95% доверительных интервалов (ДИ), расчет отношения шансов, абсолютные и относительные частоты (в процентах). Нормальность распределения количественных переменных определялась с использованием теста Колмогорова–Смирнова.

Построена множественная линейная регрессионная модель с использованием метода наименьших квадратов. Нормальность распределения оценивалась по методам Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д’Агостино–Пирсона. С целью оценки качества линейной регрессионной модели определялся коэффициент детерминации R². Для переменных, вошедших в линейную регрессионную модель, вычислен фактор инфляции дисперсии (VIF – variance inflation factor) с целью выявления мультиколлинеарности.

Результаты

Учитывая, что определение КИ-ОПП по критериям KDIGO учитывает как относительный прирост уровня сывороточного креатинина (на 25% от исходного), так и абсолютный (на 44 мкмоль/л), нами определена частота развития этого осложнения по обоим критериям. Таким образом, частота КИ-ОПП составила 13,2% (10 случаев) в случае использования относительного прироста сывороточного креатинина и 4% (3 случая) по абсолютному приросту показателя. Полученные данные по первичной конечной точке подтверждают важность определения прироста уровня креатинина через 48 ч после введения КВ как по абсолютным значениям, так и в процентном отношении по сравнению с исходным показателем.

Основные факторы риска КИ-ОПП, вошедшие в модель множественной линейной регрессии, приведены в табл. 3.

Для полученной модели множественной линейной регрессии с частотой КИ-ОПП по относительному приросту в процентах в качестве зависимой величины распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д’Агостино–Пирсона. Вероятно, это может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений в нашей выборке.

При этом из всех перечисленных в табл. 3 факторов в линейной регрессионной модели статистически значимыми ($p < 0,05$) стали женский пол, исходный уровень сывороточного креатинина, исходная СКФ и объем введенного КВ.

Обсуждение

Частота КИ-ОПП в нашем исследовании среди пациентов с ИБС и ХСН составила 13,2%, что соответствует и общемировой статистике для менее отягощенных в плане коморбидности групп пациентов [7].

Таблица 3. Факторы риска, вошедшие в линейную регрессионную модель

Переменная	Стандартная ошибка	95% ДИ	t	p	ФИД
Возраст	0,004	-0,003–0,013	1,264	0,21	1,611
ИМТ	0,006	-0,019–0,008	0,868	0,39	1,177
Женский пол	0,09	0,046–0,407	2,506	0,01	1,7
Заболевания почек	0,07	-0,193–0,115	0,509	0,61	1,197
Протеинурия	0,12	-0,029–0,485	1,77	0,08	1,399
АГ	0,102	-0,117–0,289	0,849	0,4	1,388
Креатинин исходный	0,002	0,0003–0,009	2,125	0,04	4,664
СКФ исходная	0,003	0,0014–0,0154	2,405	0,02	4,554
Объем контраста	0,0003	0,0009–0,002	5,105	<0,0001	1,149

Примечание: t – t-критерий Стьюдента, ФИД – фактор инфляции дисперсии; протеинурия – выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце.

Как известно, проведение коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с сердечной недостаточностью сопряжено с рядом трудностей как для врача, так и для пациента. Наличие выраженной одышки и вынужденное положение ортопноэ не позволяют сохранять горизонтальное положение, более удобное для оператора и самого пациента. Кроме того, нарушение водного баланса, столь типичное для пациентов с сердечной недостаточностью, затрудняет выбор оптимальной тактики лечения и профилактики КИ-ОПП.

Многие практикующие врачи опасаются проводить адекватную профилактику КИ-ОПП, включающую внутривенную гидратацию кристаллоидными растворами, опасаясь развития декомпенсации ХСН в виде нарастания одышки, застойных явлений в легких вплоть до отека. Хотя установлено, что проведение профилактической гидратации со скоростью 0,5 мл/кг в час является безопасным и эффективным для больных с ХСН [4]. Исследование POSEIDON заслуживает особого внимания, поскольку наглядно демонстрирует важность персонализированного подхода в профилактике КИ-ОПП, особенно с учетом гемодинамических показателей [8]. Важность оценки фракции выброса левого желудочка фигурировала еще в 2010 г. в шкале M. Maioli и соавт. [3].

Проблема определения и коррекции водного дисбаланса продолжает оставаться краеугольным камнем в лечении многих видов острого повреждения почек. Наглядно демонстрирует важность дальнейших исследований в этом направлении тот факт, что объем контраста оказался статистически достоверно важным фактором риска развития КИ-ОПП в отличие от ранее проведенного анализа всех пациентов нашей выборки, включая и тех, у кого ХСН диагностирована не была.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мирнова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID 0000-0002-0060-095X

Деев Александр Дмитриевич – канд. физ.-мат. наук, вед. науч. сотр. отд. эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-7669-9714

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Несмотря на низкую статистическую значимость модели в целом, выявленные факторы риска развития КИ-ОПП у изученной группы пациентов, имеющих сопутствующую патологию в виде ИБС, АГ, ХСН, повышенной массы тела, требуют особого внимания. Именно женский пол, введенный объем КВ и известные до введения КВ сведения об исходном уровне креатинина и СКФ позволяют оценить потенциальный риск развития КИ-ОПП и начать своевременную профилактику.

Проведенное нами исследование являлось проспективным, что можно отнести к его важным достоинствам. Однако небольшое число включенных пациентов с ХСН не позволяет сделать однозначных выводов об этой группе больных. Требуется выполнение новых работ, в которых будут исследоваться именно пациенты, страдающие ХСН и имеющие показания для проведения исследований или вмешательства с внутриартериальным введением КВ.

Заключение

Острое повреждение почек на фоне уже имеющихся застойных явлений у пациентов с сочетанными заболеваниями развивается гораздо чаще и сопровождается большим количеством осложнений, а также ухудшением прогноза. Пациенты женского пола с исходно высоким уровнем креатинина и низкой СКФ, страдающие ХСН на фоне стабильной ИБС, требуют введения меньшего количества КВ и своевременного проведения внутривенной гидратации до и после вмешательства с целью снижения частоты КИ-ОПП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12 (2):138–46.
2. Rosenstock JL, Gilles E, Geller AB et al. Impact of heart failure on the incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2010; 42 (4): 1049–54.
3. Maioli M, Toso A, Gallopin M et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med* 2010; 11 (6): 444–9.
4. Qian G, Liu CF, Guo J et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by adequate hydration combined with isosorbide dinitrate for patients with renal insufficiency and congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2019; 42 (1): 21–5.
5. Qian G, Fu Z, Guo J et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Central Venous Pressure-Guided Fluid Administration in Chronic Kidney Disease and Congestive Heart Failure Patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9 (1): 89–96. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.09.026
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (1): 3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
7. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2146–55. DOI: 10.1056/NEJMra1805256
8. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383 (9931): 1814–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60689-9

Olga Iu. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Olga A. Sivakova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID 0000-0002-0060-095X

Aleksandr D. Deev – Cand. Sci. (Phys.-Math.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0002-7669-9714

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Особенности эндоваскулярного закрытия вторичного дефекта межпредсердной перегородки у больных старшего возраста

И.А. Ковальчук[✉], И.Р. Рафаели, А.В. Азаров, С.П. Семитко, Д.Г. Иоселиани

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]kovalchuk_ilya@mail.ru

Аннотация

Цель. Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП II) является одним из наиболее распространенных врожденных пороков сердца. В то время как все вопросы эндоваскулярной коррекции данного заболевания у детей и молодых пациентов практически решены, в отношении тактики лечения взрослых больных многие вопросы до сих пор остаются дискуссионными. В предлагаемой работе проведен анализ основных обсуждаемых в литературе сведений, касающихся состояния вопроса как о целесообразности, так и тактике лечения взрослых пациентов с ДМПП II в зависимости от анатомических форм заболевания, состояния внутрисердечной и легочно-артериальной гемодинамики, наличия сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. В статье представлен обзор литературы по результатам поиска публикаций в российских и международных библиографических базах (PubMed, eLIBRARY, Medscape и др.).

Результаты. Анализ литературных данных в большинстве случаев указывает на целесообразность и высокую эффективность эндоваскулярного закрытия гемодинамически значимых ДМПП II у пациентов старшей возрастной группы. Проведенный анализ динамических наблюдений выявляет снижение систолического давления в легочной артерии и размеров правых отделов сердца в отдаленные сроки после эндоваскулярного лечения. При этом соблюдение определенных правил делает вмешательство достаточно безопасным независимо от возраста пациентов и, в определенной степени, выраженности симптомов. В литературе особенно подчеркивают, что при определении тактики ведения взрослых пациентов с ДМПП II с целью предупреждения возможных осложнений должны быть объективно оценены и учтены такие факторы, определяющие их исходное состояние, как: наличие высокой легочной гипертензии, объемная перегрузка правых отделов сердца, и наоборот, недогрузка левых отделов сердца, состояние клапанного аппарата, наличие артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, ишемической болезни сердца и дисфункции левого желудочка.

Заключение. Современная медицинская литература убедительно доказывает, что при правильном подборе пациентов транскатетерное закрытие является безопасным, высокоэффективным методом коррекции ДМПП II, сопровождается снижением материальных затрат и должно считаться стандартом в лечении пациентов среднего и пожилого возраста. При этом, как показывают исследования по отдаленным результатам, положительный функциональный эффект не имеет возрастных ограничений.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки, эндоваскулярное лечение.

Для цитирования: Ковальчук И.А., Рафаели И.Р., Азаров А.В. и др. Особенности эндоваскулярного закрытия вторичного дефекта межпредсердной перегородки у больных старшего возраста. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200250

Original Article

Features of endovascular closure of secondary atrial septal defect in older patients

Ilya A. Kovalchuk[✉], Ionatan R. Rafaeli, Aleksey V. Azarov, Sergey P. Semitko, David G. Ioseliani

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]kovalchuk_ilya@mail.ru

Abstract

Aim. Secondary atrial septal defect (ASD II) is one of the most common congenital heart defects. While all the issues of endovascular correction of this disease in children and young patients have been practically resolved, many issues still remain debatable regarding the treatment of adult patients. In the proposed work, the author analyzes the main information's discussed in the literature concerning this issue, such as the expediency and tactics of treatment of adult patients with ASD II, depending on its anatomical forms, the status of intracardiac and pulmonary-arterial hemodynamics, the presence of concomitant diseases.

Materials and methods. The article presents a literature review based on the results of searching of publications in Russian and international bibliographic databases (PubMed, eLIBRARY, Medscape, etc.).

Results. Analysis of the literature data in most cases indicates the feasibility and high efficiency of endovascular closure of hemodynamically significant ASD II in elderly patients. The analysis of dynamic observations in the long term after endovascular treatment, reveals a decrease in MPAP as well as the size of the right heart. At the same time, compliance with certain rules makes the intervention quite safe, regardless of the age of patients and, to a certain extent, the severity of symptoms. In the literature, it is particularly emphasized that when determining the management tactics of adult patients with ASD II in order to prevent possible complications, should be objectively evaluated and taken into account such factors that determine their initial state as: the presence of high MPAP, volume overload of the right heart, and vice versa, underloading of the left heart, the conditions of the heart valves, the presence of arterial hypertension, existence of heart rhythm disorders, ischemic heart disease and left ventricle dysfunction.

Conclusion. Modern medical literature convincingly proves that with the right selection of patients, transcatheter closure is a safe, highly effective method of correction of ASD II, accompanied by real economic effect and it should be considered a standard in the treatment of middle-aged and elderly patients. At the same time, studies on long-term results show that the positive functional effect does not have age restrictions.

Key words: congenital heart disease, atrial septal defect, endovascular treatment.

For citation: Kovalchuk I.A., Rafaeli I.R., Azarov A.V. et al. Features of endovascular closure of secondary atrial septal defect in older patients. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200250

Введение

Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП II) является одним из наиболее распространенных врожденных пороков сердца (ВПС). В изолированной форме данный порок встречается в 10–20%, а среди взрослого населения достигает 20–40%. [1]. На сегодняшний день эндоваскулярное закрытие гемодинамически значимых, определенных

форм ДМПП II является методом выбора [2, 3]. Однако когда определяется тактика ведения у взрослых пациентов, многие вопросы до сих пор остаются дискуссионными. Первым вопросом считается оправданность закрытия дефекта у данной категории пациентов. Характерная гиперволемия малого круга кровообращения (МКК) со временем приводит к склеротическим изменениям в артериолах лег-

ких, легочной гипертензии (ЛГ), выраженному увеличению постнагрузки на правый желудочек (ПЖ), его гипертрофии, дилатации с последующей трехстворчатой недостаточностью и снижению «комплаенса». В результате возрастает давление в правом предсердии (ПП) и исходный лево-правый сброс крови сменяется право-левым шунтированием с выраженной гипоксемией. Все изложенное наряду с тяжелой сердечной недостаточностью по большому кругу кровообращения (БКК) приводит к выраженной инвалидизации и летальному исходу у пациента. Учитывая, что у взрослых больных в большинстве случаев имеются сопутствующие заболевания, при определении тактики ведения этих пациентов (выполнение транскатетерного закрытия или отказ от вмешательства) должны быть объективно оценены и учтены все факторы, определяющие исходное состояние пациентов (наличие высокой ЛГ – ВЛГ, объемная перегрузка правых отделов сердца и, наоборот, недогрузка левых отделов сердца, состояние капанного аппарата, наличие артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, ишемической болезни сердца, дисфункции левого желудочка – ЛЖ и пр.). Именно на основании анализа этих факторов следует прогнозировать возможный ближайший и отдаленный результат и определить реальную, объективно опосредованную необходимость вмешательства.

Учитывая изложенное, мы задались целью собрать единое и провести анализ основных обсуждаемых в литературе сведений, касающихся состояния вопроса о тактике лечения взрослых пациентов с ДМПП II в зависимости от анатомических форм заболевания, состояния внутрисердечной и легочно-артериальной гемодинамики, наличия сопутствующих заболеваний.

Определение ДМПП II

ДМПП II представляет собой ВПС с наличием отверстия/сообщения в первичной МПП в области овального окна. Основные виды патологии МПП:

1. ДМПП II – результат недоразвития вторичной МПП. Эмбриологической основой порока является недоразвитие и неполное закрытие вторичной перегородкой генетический опосредованной лизированной части первичной перегородки. Именно по этой причине, несмотря на наличие сообщения в первичной перегородке, сам порок называется ДМПП II. Среди всех ДМПП этот вид дефекта встречается в 80–90% случаев. Данный порок может как быть изолированным, так и сочетаться с другими ВПС. Чаще всего он ассоциирован с аномальным дренажом правых легочных вен в правое предсердие. Иногда в результате того, что лизируется не одна конкретная часть первичной перегородки, а две и более небольших ее зон, наблюдается множественный вторичный дефект. При структурной недоразвитости перегородок формируются различной степени выраженности так называемые аневризмы МПП.
2. Дефект венозного синуса расположен у верхнего края перегородки в области устья верхней полой вены. Чаще всего он сочетается с аномальным дренажом правых верхнедолевых вен в верхнюю полую вену. Иногда такой дефект может локализоваться рядом с устьем нижней полой вены. Порой он сочетается с аномальным дренажом правых легочных вен в нижнюю полую вену. В структуре всех ДМПП эти виды дефектов встречаются примерно в 2–10% случаев.
3. Первичный ДМПП представляет собой дефект, образующийся в результате незаращения первичной перегородки с эндокардиальными подушками. Среди всех ДМПП этот вид встречается в 2–3% случаев. Первичный ДМПП часто сочетается с пороком развития митрального, реже еще и трехстворчатого клапана, мембранозной части межжелудочковой перегородки, и тогда она является составной частью частичного или полного атриоventрикулярного канала. Нередко данный порок обнаруживается у больных с синдромом Дауна.

Гемодинамика

ДМПП II относится к ВПС с лево-правым сбросом и характеризуется увеличением объема кровотока по МКК. В отличие от других, так называемых «белых» ВПС, сброс крови у больных с ДМПП вызван не только разницей в давлениях между левым предсердием (ЛП) и ПП, но и разницей в «комплаенсах» ПЖ и ЛЖ, и, конечно, размерами имеющегося патологического отверстия. Изложенное приобретает принципиальное значение у взрослых больных. Очевидно, что со временем вследствие естественного увеличения объема соединительной ткани в структуре миокарда диастолическая функция ЛЖ начинает ухудшаться, это особенно выражается у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью сердца и, безусловно, при левожелудочковой недостаточности любой другой этиологии. В результате увеличивается конечно-диастолическое давление (КДД) ЛЖ, увеличивается его «комплаенс», растет давление в ЛП и, как следствие, объем лево-правого сброса. Это неизбежно приводит к дальнейшей гипертрофии МКК и становится фактором риска для усугубления как ЛГ, так и дыхательной и правожелудочковой недостаточности. Совершенно очевидно, что изложенные осложнения имеют временную зависимость и чаще проявляются у возрастных больных. Следовательно, при наличии гемодинамически значимого ДМПП II и при реальном представлении патофизиологии заболевания вопрос о необходимости его закрытия у взрослых пациентов при наличии соответствующих показаний и отсутствии объективных противопоказаний имеет риторический характер.

Естественное течение ДМПП

Диаметр дефекта после рождения ребенка увеличивается почти в 65% случаев, при этом в 30% случаев данный показатель увеличится более чем на 50% [4]. Вместе с тем до 4% ДМПП закрываются спонтанно [5]. Пациенты с изолированным ДМПП II, нередко независимо от его размеров, до III, IV декады могут жить практически без жалоб. В дальнейшем в большинстве случаев возникают такие клинические симптомы, как: снижение толерантности к физическим нагрузкам, быстрая утомляемость, одышка, учащенное сердцебиение, редко – дискомфорт в грудной клетке. Развивающийся вследствие гипертрофии артериосклероз в МКК приводит к увеличению общего легочного сопротивления и правожелудочковой недостаточности [6, 7]. С одной стороны, увеличение ПП и значительное расширение легочных вен, особенно их соустьев с ЛП, нередко приводят к различным видам наджелудочковых нарушений ритма сердца и, что особенно нежелательно и опасно, мерцательной аритмии. В то же время до операции, среди больных моложе 50 лет мерцательная аритмия встречается не более чем в 4,3–4,5%, в возрасте 50–60 лет – более чем в 3 раза чаще (до 15%), а среди больных старше 60 лет почти у каждого 4-го (24–26%) больного [8, 9]. При дефектах МПП возможны, но значительно реже, чем при открытом овальном окне, криптогенные эмболические события [10]. Очевидно, что все это влияет и на качество, и на продолжительность жизни пациентов. Следует отметить, что у взрослых пациентов нередко даже при отсутствии жалоб при детальном обследовании могут выявляться выраженные изменения в сердце и легких [11–13].

Методы коррекции ДМПП II

Историческая справедливость требует вспомнить, что первое эндоваскулярное вмешательство при ВПС на МПП, так называемая закрытая баллонная атриосептостомия, была выполнена в 1966 г. хирургом W. Rashcind и соавт. у больных с полной транспозицией магистральных сосудов. При этом производили разрыв МПП специальным баллонным катетером, проведенным через открытое овальное окно [14]. Первая операция по хирургическому лечению ДМПП была проведена J. Gibbon в 1953 г. С тех пор этот метод ши-

роко применяется и считается стандартом лечения соответствующих форм этого заболевания. Доказаны абсолютная эффективность и практическая безопасность данного вмешательства. Тем не менее имеют место характерные для истинного кровообращения и стенозомии осложнения [15, 16]. С развитием и внедрением эндоваскулярных технологий транскатетерный метод (ТКМ) обрел свое должное применение в лечении пороков сердца, в том числе и ДМПП II. Данная методика была впервые успешно была применена в 1976 г. N. Mills и T. King [17]. За последние несколько десятилетий для закрытия ДМПП были разработаны и усовершенствованы многие устройства, а ТКМ стал достойной альтернативой хирургическому закрытию некоторых форм ДМПП II [18]. Данный метод продемонстрировал высокую, вполне сопоставимую с хирургическим вмешательством клиническую эффективность и показал достоверно более низкую частоту осложнений (3–7% против 15–24% соответственно, $p < 0,05$) [2, 15, 16]. В настоящее время эндоваскулярные интервенции считаются стратегией 1-й линии в лечении определенных анатомических форм ДМПП II. По данной методике могут быть закрыты почти 90% этих дефектов [19]. Следует отметить, что в то время как хирургическим методом можно устранить все виды данного порока, транскатетерные вмешательства имеют определенные объективно обоснованные ограничения. Все они в основном связаны с расположением самого дефекта, его размерами, анатомией и состоянием его краев. С годами эти ограничения претерпели определенные изменения, смягчились. В результате на сегодняшний день можно с уверенностью отметить, что транскатетерное закрытие (ТКЗ) данного ВПС может быть успешно выполнено в преобладающем большинстве случаев. Особенно важно, что эндоваскулярная процедура предпочтительнее прямого хирургического вмешательства, и это особенно значимо у пациентов старшей возрастной группы по перечисленным причинам.

Показания и противопоказания к ТКЗ ДМПП

Абсолютным объективным показанием для закрытия ДМПП II являются соотношение объемов кровотока по МКК и БКК (Q_p/Q_s) > 1,5, размеры дефекта более 10 мм, наличие в анамнезе криптогенных эмболий, а также наличие характерных жалоб и функциональных нарушений. ТКЗ ДМПП также показано при выявлении внутрисердечного шунта слева направо с наличием (по данным эхокардиографии) увеличенных размеров правых отделов сердца, которые косвенно указывают на значительный объем сброса. Множественные дефекты и дефект в области аневризмы МПП, по данным литературы, закрываются опытными хирургами транскатетерным способом [20–25]. При этом отсутствие выраженных симптомов заболевания решающего значения не имеет. У данной группы больных показанием к вмешательству являются: профилактика развития ЛГ, вероятность возникновения наджелудочковых нарушений ритма сердца, сердечно-легочной недостаточности и других неблагоприятных событий, которые с возрастом будут увеличиваться [26].

К противопоказаниям к ТКЗ ДМПП II относятся: синдром Эйзенменгера с сопротивлением в МКК более 5 единиц по классификации Вуда или наличие сопротивления в МКК, превышающего 2/3 периферического сосудистого сопротивления, а также случаи, когда наблюдается смешанный или постоянный право-левый сброс крови [27]. К анатомическим причинам отказа от транскатетерного закрытия считаются: диаметр дефекта более 38 мм, наличие краев дефекта менее 3 мм. Особенно опасно наличие дефицита аортального края из-за возможности механического повреждения прилегающей задней стенки аорты с образованием в отдаленном периоде острого аорто-правопредсердного свища. Ограничивающей возможностью ТКЗ является связанная с ДМПП трикуспидальная регургитация средней и тяжелой степени. В данных случаях закрытия только ДМПП будет

недостаточно, так как остается выраженная трикуспидальная недостаточность, которая будет значительно ухудшать отдаленный результат. В этих случаях хирургическое сочетание вмешательства имеет исключительные показания [28]. Присутствие других пороков сердца, требующих хирургического лечения, или наличие мерцательной аритмии с тромбозом ушка ЛП также делают эндоваскулярные методы противопоказанными [26].

Отдаленные результаты ТКЗ ДМПП II у взрослых

A. Najjula и соавт. изучали поздние результаты операции у пациентов старше 60 лет. Исследование 3 разных возрастных групп пациентов (78 пациентов моложе 40 лет, 84 – от 40 до 60 лет и 74 пациента старше 60 лет), получивших ТКЗ ДМПП, показало снижение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и размеров правых отделов сердца во всех группах без увеличения смертности. Авторы рекомендовали закрытие ДМПП независимо от возраста и симптомов у взрослых [29, 30]. L. Swan и соавт. и более позднее исследование A. Khan и соавт. продемонстрировали, что в течение 12 мес после ТКЗ в небольших группах пациентов со средним возрастом 70 лет отмечено улучшение функционального класса (NYHA – New York Heart Association), 6-минутного времени ходьбы и улучшение физического и психического здоровья с чрезвычайно высоким уровнем успешности процедуры (98%) [31, 32]. Кроме того, K. Nakahawa и соавт. проспективно показали, что в группе пациентов старше 70 лет с гемодинамически значимым ДМПП чрескожное закрытие выполнимо, эффективно и безопасно. Закрытие привело к значительному уменьшению СДЛА, функционального класса по NYHA, а также уменьшению объема ПЖ [33]. В литературе много раз обсуждался вопрос о целесообразности вмешательств по устранению ДМПП у больных с ВЛГ. Однако исследования, посвященные отдаленной, после закрытия порока, динамике среднего давления в ЛА у больных с исходной ВЛГ, но не входящих в группу с синдромом Эйзенменгера, убедительно доказали, что у почти 85% пациентов имело место значительное снижение СДЛА (менее 40 мм рт. ст.), хотя у 15,4% пациентов ВЛГ имеет стойкий характер. Независимыми предикторами сохранения ЛГ были: пожилые пациенты, большой ДМПП, женский пол и по крайней мере умеренная трикуспидальная регургитация [34, 35]. C. Silversides и соавт. предположили, что закрытие ДМПП устройством до начала предсердных аритмий может защитить от последующего развития аритмии, особенно у пациентов в возрасте до 55 лет. Пациенты без наличия фибрилляции предсердий (ФП) или даже те, которые имели пароксизмальную ФП, показали очень низкий годовой риск развития ФП после ТКЗ ДМПП II [9]. Изложенное есть безусловное доказательство целесообразности устранения порока независимо от возраста при отсутствии явных противопоказаний.

Особенности закрытия ДМПП у пациентов старшей возрастной группы

Совершенно очевидно, что присоединение с возрастом различных сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, дисфункцию ЛЖ, нарушения ритма сердца, хроническое заболевание почек и пр., увеличивает риск хирургических вмешательств и требует дополнительных мероприятий для их профилактики и минимизации. В особую группу следует выделить сочетание коронарного атеросклероза и ДМПП II у взрослых и пожилых пациентов, которое встречается от 5–10% случаев от общего числа больных, подвергнутых процедуре закрытия дефекта [36]. Опасность заключается в том, что развитие у этих пациентов острого инфаркта миокарда и, как следствие, наличие постинфарктной дисфункции ЛЖ и увеличение КДД ЛЖ, наряду со снижением «комплаенса», будут способствовать усугублению

объемной перегрузки правых отделов сердца и значительному ускорению развития выраженной недостаточности кровообращения. Изложенное делает очевидным необходимость устранения не только дефекта, но и коронарной патологии. В литературе имеются единичные публикации, посвященные лечению больных с сочетанными патологиями коронарных артерий и ДМПП II, в том числе комбинированному одномоментному эндоваскулярному лечению обоих заболеваний [37–39]. ТКЗ вторичных дефектов при их сочетании с выраженной коронарной патологией требует соблюдения гемодинамически опосредованных законов. Не вызывает сомнений, что абсолютная уверенность в отсутствии возможных осложнений во время стентирования коронарных артерий безрассудна. При этом надо помнить, что при их возникновении неизбежно будет страдать сократительная способность миокарда ЛЖ. Следовательно, если при осложненном течении стентирования закрытие ДМПП уже будет выполнено, практически мгновенно увеличенная преднагрузка ЛЖ поставит его в экстремальные условия, которые могут оказаться фатальными. Исходя из изложенного, очевидно, что на первом этапе у данной группы больных следует выполнить стентирование коронарных артерий и спустя несколько минут, при нормальных показателях электрокардиограммы и эхокардиограммы, осуществить устранение ДМПП [38, 39]. По отмеченным выше патофизиологическим причинам у больных со сниженной функцией ЛЖ с целью определения исходного состояния перед закрытием ДМПП следует производить инвазивную оценку давления в ЛА и КДД ЛЖ. Вначале следует проводить баллонно-окклюзионный тест на 10–15 мин с непрерывным контролем перечисленных параметров. При этом любое возрастание давления в ЛА (в обычных условиях оно должно снизиться) наряду с возрастанием КДД ЛЖ (более 15 мм рт. ст.) и/или снижение системного систолического давления более чем на 20% надо расценивать как проявление левожелудочковой недостаточности. Немедленно следует проводить соответствующее оптимальное медикаментозное лечение. При отсутствии положительного эффекта надо рассмотреть вопрос о предпочтительности использования окклюдера с фенестрациями или прекратить инвазию. Далее надо проводить дальнейшую консервативную терапию, направленную на увеличение контрактильности ЛЖ, и только после этого выполнить попытку повторного вмешательства по изложенной схеме [40–43].

Осложнения после ТКЗ ДМПП

Осложнения после эндоваскулярного закрытия ДМПП встречаются до 9,4% [44]. К ним относятся: миграция устройства, эмболизация, развитие эрозии, нарушения ритма и проводимости. Описаны случаи развития переходящей ишемии миокарда [45]. Миграция устройства происходит сразу или в течение 24 ч после имплантации при ТКЗ ДМПП. Среди причин выделяют несоответствие размеров окклюдера и дефекта, несостоятельность краев дефекта, гибкость дисков, подвижность устройства после имплантации, ненадежность установки – технические проблемы [46]. Эмболизация окклюдера может происходить в 0,4–1,1% случаев, при ранней эмболизации устройства в ряде случаев его можно извлечь эндоваскулярно. В отдаленном периоде это возможно только прямым хирургическим вмешательством [47]. Эрозия аорты и ПП представляет собой тяжелые, нередко фатальные осложнения, но, к счастью, развивается не более чем 0,1–0,3% случаях. Предикторами эрозии при имплантации окклюдера являются дефицит или отсутствие аортального края, неправильное «выравнивание» перегородки [27, 48]. Эрозия стенки предсердия, в свою очередь, может привести к перфорации и развитию тампонады, что требует незамедлительного, но, к сожалению, не всегда во времени выполняемого оперативного вмешательства. Полная атриовентрикулярная блокада может возникнуть во

время интервенции или в течение нескольких часов/дней и потребовать медикаментозного лечения или даже хирургического удаления закрывающего устройства. Считается, что это происходит из-за вовлечения AV-узла в воспалительную реакцию на инородное тело или из-за образования рубцовых изменений в области треугольника Коха. Факторами риска является дефицит задненижнего края и имплантация устройства пациенту с исходными нарушениями проводимости AV-узла [49]. У 10–20% пациентов ТКЗ дефекта связано со всеми рисками, присущими интервенционной процедуре: возможность возникновения реакции на контрастное вещество, перфорация сосудов или сердца, инфекции. Но они проявляются крайне редко. В литературе имеется описание случаев возникновения или увеличения степени митральной недостаточности после закрытия дефекта. Предикторами данного явления считаются утолщение передней митральной створки и укорочение задней митральной створки в сочетании с расширением кольца митрального клапана, связанным с ФП и ремоделированием ЛЖ после закрытия ДМПП, что может усугубить степень митральной регургитации. Авторы рекомендуют тщательное наблюдение за такими пациентами, а в ряде случаев – проведение радиочастотной абляции до ТКЗ [50].

Экономическая оценка эффективности метода

Клиническая эффективность ТКЗ и прямого хирургического вмешательства равны. Однако, как правило, в чрескожной группе осложнения реже, пребывание больного в стационаре значительно короче, восстановительный период занимает меньшее время. В результате имеется значительное снижение материальных затрат и налицо экономическая эффективность транскатетерной методики [51–53].

Заключение

Современная медицинская литература убедительно доказывает, что при правильном подборе пациентов ТКЗ является безопасным, высокоэффективным методом коррекции ДМПП II, сопровождается снижением материальных затрат и должно считаться стандартом в лечении пациентов среднего и пожилого возраста. При этом, как показывают исследования по отдаленным результатам, положительный функциональный эффект не имеет возрастных ограничений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of the interests.

Литература/References

1. Kutsal A, Ibrismis E, Catav Z et al. Mediastinitis after open heart surgery: Analysis of risk factors and management. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 38–41.
2. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS et al. Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1836–44.
3. Masura J, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 505–7.
4. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defect and implications for transcatheter closure. *Heart* 2002; 87: 256–9.
5. Wang SY, Welch TD, Eifenbein A, Kaplan AV. Spontaneous Closure of a Secundum Atrial Septal Defect. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2018; 14 (1): 60–2.
6. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Just H. The natural course of atrial septal defect in adults – a still unsettled issue. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 506–10.
7. Paolillo V, Dawkins KD, Miller GA. Atrial septal defect in patients over the age of 50. *Int J Cardiol* 1991; 9: 139–47.
8. Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC et al. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med* 1991; 340: 839–46.
9. Silversides CK, Haberer K, Siu SC et al. Predictors of atrial arrhythmias after device closure of secundum type atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol* 2008; 101: 683–7.
10. Leppert M, Poisson SN, Carroll JD. Atrial Septal Defects and Cardioembolic Strokes. *Cardiol Clin* 2016; 34 (2): 225–30.

11. Attie F. Interatrial communication in patients over 40 years of age. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72 (Suppl. 1): S14–S17.
12. Suchon E, Podolec P, Tomkiewicz-Pajak L et al. Cardiopulmonary exercise capacity in adult patients with atrial septal defect. *Przegl Lek* 2002; 59: 747–51.
13. Dimopoulos K, Diller GP, Piepoli MF, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adults with congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2006; 24: 641–60.
14. Rashcind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. *JAMA* 1966; 196: 991.
15. Rao PS, Harris AD. Recent advances in managing septal defects: atrial septal defects. *F1000Research* Nov 2017; 6: 2042.
16. Bolcal C et al. Is there a role for surgery in the management of isolated secundum atrial septal defect in adults? *Cardiovasc J Afr* 2014; 25 (3): 114–7.
17. Mills NL, King TD. Nonoperative Closure of Left-To-Right Shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72 (3): 371–8.
18. Nassif M et al. Historical developments of atrial septal defect closure devices: what we learn from the past. *Expert Rev Med Devices* 2016; 13 (6): 555–68.
19. Kefer J. Percutaneous Transcatheter Closure of Interatrial Septal Defect in Adults: Procedural Outcome and Long-Term Results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79 (2): 322–30.
20. Assaidi A. Transcatheter closure of complex atrial septal defects is efficient under intracardiac echocardiographic guidance. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107 (12): 646–53.
21. Kammache I, Mancini J, Ovaert C et al. Feasibility of transcatheter closure in unselected patients with secundum atrial septal defect, using Amplatzer devices and a modified sizing balloon technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78 (5): 665–74.
22. Thanopoulos BD, Dardas P, Ninios V et al. Transcatheter closure of large atrial septal defects with deficient aortic or posterior rims using the 'Greek maneuver'. A multicenter study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (4): 3643–6.
23. Papa M, Gaspardone A, Fragasso G et al. Feasibility and safety of transcatheter closure of atrial septal defects with deficient posterior rim. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81 (7): 1180–7.
24. Dalvi B, Sheth K, Jain S, Pinto R. Transcatheter closure of large atrial septal defects using 40 mm amplatzer septal occluder: Single group experience with short and intermediate term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89 (6): 1035–43.
25. Pillai AA, Sathesh S, Pakkirisamy G et al. Techniques and outcomes of transcatheter closure of complex atrial septal defects – Single center experience. *Indian Heart J* 2014; 66 (1): 38–44.
26. Fraisse et al. Atrial Septal Defect Closure: Indications and Contra-Indications. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl. 24): S2874-S2881.
27. Akagi T. Current concept of transcatheter closure of atrial septal defect in adults. *J Cardiol* 2015; 65 (1): 17–25.
28. Chen L. Improvement of tricuspid regurgitation after transcatheter ASD closure in older patients. *Herz* 2018; 43 (6): 529–34.
29. Harjula A, Kupari M, Kyosola K et al. Early and late results of surgery for atrial septal defect in patients aged over 60 years. *J Cardiovasc Surg* 1998; 29: 134–9.
30. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J* 2011; 32: 553–60.
31. Swan L, Varma C, Yip J et al. Transcatheter device closure of atrial septal defects in the elderly: technical considerations and short-term outcomes. *Int J of Cardiol* 2006; 107: 207–10.
32. Khan AA, Tan JL, Li W et al. The impact of transcatheter atrial septal defect closure in older population: a prospective study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 276–81.
33. Nakahawa K, Akagi T, Taniguchi M et al. Transcatheter closure of atrial septal defect in a geriatric population. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012 In Press.
34. Balint OH, Samman A, Haberer K et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal closure. *Heart* 2008; 94: 1189–93.
35. Yong G, Khairy P, De Guise P et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 455–62.
36. Billing D, Hallman G, Bloodwell R, Cooley D. Surgical treatment of atrial septal defect in patients with angina pectoris. *Ann Thorac Surg* 1968; 5: 566–8.
37. Onorato E, Pera I, Lanzone A et al. Transcatheter treatment of coronary artery disease and atrial septal defect with sequential implantation of coronary stent and Amplatzer septal occluder: preliminary results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 454–8.
38. Chessa M, Medda M, Moharram A et al. Simultaneous percutaneous atrial septal defect closure and percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol* 2007; 7 (1): 51–3.
39. Ioseliani DG, Kovalchuk IA, Rafaeli TR et al. Simultaneous Percutaneous Coronary Intervention and Endovascular Closure of Atrial Septal Defect in Adults. *Kardiologia* 2019; 59 (2): 56–60.
40. Tomai F, Ando G, De Paulis R, Chiariello L. Real-time evaluation of the hemodynamic effects of atrial septal defect closure in adults with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 124–6.
41. Kenji Makino, Go Hashimoto, Suzuki Makoto. Assessment of the left ventricular diastolic function after percutaneous atrial septal defect closure in chronic phase. *J the Am Coll Cardiol* 2020; 75 (Issue 11; Suppl. 1).
42. Gruner C, Akkaya E, Kretschmar O et al. Pharmacologic preconditioning therapy prior to atrial septal defect closure in patients at high risk for acute pulmonary edema. *J Interv Cardiol* 2012; 25: 505–12.
43. Peters B, Ewert P, Schubert S et al. Self-fabricated fenestrated Amplatzer occluders for transcatheter closure of atrial septal defect in patients with left ventricular restriction: midterm results. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 88–92.
44. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, et al. Short- and long-term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: metaanalysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82 (7): 1123–38.
45. Torre Hernández JM, Fernández-Vallsa M. Transient ST Elevation: a Finding that May Be Frequent in Percutaneous Atrial Septal Defect Closure in Adults. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (6): 686–8.
46. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. Risks Factors for Atrial Septal Defect Occlusion Device Migration. *Int J Angiol* 2016; 25 (5): 63–5.
47. Hegde S, Moustafa M. Atrial septal defect occlusion device migration presenting as acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (Issue 9; Suppl. 1).
48. Amin Z. Echocardiographic predictors of cardiac erosion after Amplatzer septal occluder placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83 (1): 84–92.
49. Hill SL, Berul CI, Patel HT et al. Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4 (3): 469.
50. Nishimura S et al. Incidence and Predictors of Aggravation of Mitral Regurgitation After Atrial Septal Defect Closure. *Ann Thorac Surg* 2017; 104 (1): 205–10.
51. Thomson JDR, Aburawi EH, Watterson KG et al. Surgical and transcatheter (amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart* 2002; 87: 466–9.
52. Hughes ML, Maskell G, Goh TH, Wilkinson JL. Prospective comparison of costs and short-term health outcomes of surgical versus device closure of atrial septal defect in children. *Heart* 2002; 88: 67–70.
53. Kim JJ, Hijazi ZM. Clinical outcomes and costs of Amplatzer transcatheter closure as compared with surgical closure of ostium secundum atrial septal defects. *Med Sci Monit* 2002; 8: 787–91.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ковальчук Илья Александрович – канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ассистент каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kovalchuk_ilya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6834-6150

Рафаели Ионатан Рафаэлович – д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: rafaeli50@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0495-2645

Азаров Алексей Викторович – канд. мед. наук, зав. отд-нием, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, доц. каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Azarov_al@mail.ru

Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Иоселиани Давид Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: davidgi@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6425-7428

Ilya A. Kovalchuk – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kovalchuk_ilya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6834-6150

Ionatan R. Rafaeli – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: rafaeli50@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0495-2645

Aleksey V. Azarov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Azarov_al@mail.ru

Sergey P. Semitko – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

David G. Ioseliani – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: davidgi@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6425-7428

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Приверженность медикаментозной терапии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств

Л.И. Гапон, Е.П. Самойлова[✉], И.С. Бессонов, Е.П. Гульяева, С.Г. Бердинских

Тюменский кардиологический научный центр ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

[✉]samoilova_elena1985@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Недостаточная приверженность пациентов медикаментозной терапии (МТ) хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) является важным компонентом, влияющим на исходы лечения.

Цель. Оценка приверженности МТ у пациентов с ХИБС после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в сравнении с пациентами, получавшими только консервативную терапию.

Материалы и методы. В исследование включены 150 больных с ХИБС (1-я группа), которым была проведена операция ЧКВ в Тюменском кардиологическом научном центре. Группу сравнения (2-я группа) составили 150 больных с ХИБС, получавших только МТ. Всем пациентам был верифицирован диагноз ИБС и проведена коронароангиография в анамнезе. Срок наблюдения составил в обеих группах 30,8 мес (от 8 до 69 мес). Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям: полу, возрасту, уровню общего холестерина, наличию сопутствующей артериальной гипертензии и сахарного диабета, функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения и сердечной недостаточности, по гемодинамически значимому поражению магистральных коронарных артерий, а также артерий 2-го порядка, по типу кровообращения и количеству пораженных сосудов на момент включения в исследование. Пациенты обеих групп были сопоставимы по проведению консервативной терапии. Статистический анализ результатов осуществлялся с использованием пакета статистических программ SPSS.

Результаты. В группе ЧКВ ФК стенокардии напряжения был более высоким, тогда как в группе МТ чаще регистрировался III ФК. Это отражает положительное влияние ЧКВ на толерантность к физической нагрузке. При анализе регулярно принимаемых препаратов было определено, что пациенты, которым была выполнена ЧКВ, чаще использовали все группы препаратов. На очном визите осуществляли биохимическое исследование крови на предмет холестерина спектра. Обращает на себя внимание низкая явка пациентов в группе МТ по сравнению с группой ЧКВ. Целевой уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не достигнут в обеих группах, но в связи с большей приверженностью приему статинов в группе ЧКВ уровень ЛПНП на 0,7 ммоль ниже, чем в группе МТ.

Заключение. Проведение операции ЧКВ больным с ХИБС позволяет не только улучшить ФК стенокардии напряжения, но и существенно увеличить приверженность лечению основными группами препаратов (статины и антиагреганты), влияющими на прогноз.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, медикаментозная терапия.

Для цитирования: Гапон Л.И., Самойлова Е.П., Бессонов И.С. и др. Приверженность медикаментозной терапии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (10): 69–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200253

Original Article

Adherence to drug therapy in patients with chronic coronary heart disease after percutaneous coronary interventions

Liudmila I. Gapon, Elena P. Samoilova[✉], Ivan S. Bessonov, Elena P. Gulyaeva, Svetlana G. Berdinsky

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, Russia

[✉]samoilova_elena1985@mail.ru

Abstract

Background. Poor patient adherence to drug therapy (DT) for stable coronary heart disease (CHD) is an equally important component that affects treatment outcomes.

Aim. To assess adherence to DT in patients with stable coronary heart disease in patients after percutaneous coronary interventions (PCI), compare with patients who received only DT.

Materials and methods. The study included 150 patients with CHD (group 1) who underwent PCI surgery at the Tyumen cardiology research center. The comparison group (group 2) consisted of 150 patients with stable CHD, receiving only DT. All patients were diagnosed with CHD and underwent coronary angiography in the anamnesis. The follow-up period was 30.8 months in both groups (8 months to 69 months). The groups of patients were comparable in the main indicators: sex, age, total cholesterol level, presence of concomitant arterial hypertension and diabetes mellitus, and heart failure, hemodynamically significant lesion of the main coronary arteries and arteries of the second order, the type of blood circulation and the number of affected vessels at the time of inclusion in the study. Patients of both groups were comparable in conservative therapy. Statistical analysis of the results was carried out using the statistical software package SPSS.

Results. In the PCI group, FC of angina pectoris was higher, while in the MT group, III FC was more often registered. This reflects the positive effect of PCI on exercise tolerance. When analyzing regularly taken medications, it was determined that patients who underwent PCI were more likely to use all groups of drugs. On a face-to-face visit, biochemical blood tests for cholesterol spectrum were carried out. Attention is drawn to the low turnout of patients in the DT group compared to the PCI group. The target level of low-density lipoprotein (LDL) was not achieved in both groups, but due to greater adherence to statins in the PCI group, LDL was 0.7 mmol lower than in the DT group.

Conclusion. PCI surgery in patients with CHD can not only improve the quality of stress angina pectoris, but also significantly increase adherence to the treatment of the main groups of drugs (statins and antiplatelets) that affect the prognosis.

Key words: ischemic heart disease, percutaneous coronary interventions, medication therapy.

For citation: Gapon L.I., Samoilova E.P., Bessonov I.S. et al. Adherence to drug therapy in patients with chronic coronary heart disease after percutaneous coronary interventions. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (10): 69–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200253

Недостаточная приверженность медикаментозной терапии (МТ) у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) является не менее важным компонентом, влияющим на исходы лечения, чем такие методы лечения, как реваскуляризация коронарных артерий. По данным зарубежных и российских исследований, от 1/3 до

1/2 пациентов нарушают назначения врача. Принято считать, что основными факторами, влияющими на приверженность, являются: возраст пациентов, цена препарата, длительность заболевания, наличие осложнений в анамнезе, выраженность симптомов болезни, количество принимаемых препаратов [1, 2].

Показатели		Группа МТ (n=150)	Группа ЧКВ (n=150)	p
Аретриальная гипертензия		78,7	74,5	НД
Инфаркт миокарда		62,7	60,7	НД
Сахарный диабет		7,3	6,1	НД
Ожирение	Нет ожирения	24,2	21,9	НД
	Избыточная масса тела	40,3	43,8	НД
	1-я степень	25,0	28,8	НД
	2-я степень	8,9	2,7	НД
	3-я степень	1,6	2,7	НД
Уровень холестерина	Общий холестерин	5,6	5,7	НД
	Триглицериды	1,73	1,71	НД
	ЛПНП	4,3	4,21	НД
	ЛПВП	1,11	1,2	НД
Стенокардия напряжения	ФК I	10,8	10,4	НД
	ФК II	41,2	38,5	НД
	ФК III	45,3	48,9	НД
	ФК IV	2,7	2,2	НД
Недостаточность кровообращения	ФК I	19,5	18,6	НД
	ФК II	66,7	67,8	НД
	ФК III	13,0	12,7	НД
	ФК IV	0,8	-	НД

Примечание. НД – недостоверно, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Сочетание МТ и инвазивного ведения больного со стабильной ИБС позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни. Новые технологии могут значительно улучшить результаты лечения этих пациентов только при условии соблюдения предписанных врачом схем МТ. Между тем приверженность сердечно-сосудистой терапии остается низкой, и задача ее повышения, в частности, регулярное применение антиагрегантных препаратов и статинов, весьма актуальна [3].

Цель работы – оценить приверженность МТ у пациентов с ХИБС после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в сравнении с пациентами, получавшими только консервативную терапию.

Материалы и методы

В исследование включены 150 больных с ХИБС (1-я группа), которым была проведена операция ЧКВ в Тюменском кардиологическом научном центре. Группу сравнения (2-я группа) составили 150 больных с ХИБС, получавших только МТ. В данной группе пациентам не выполнена ЧКВ в связи с наличием хронических окклюзий магистральных артерий, отказом пациентов от проведения ЧКВ, высоким индексом массы тела. Всем пациентам был верифицирован диагноз ИБС и проведена коронароангиография в анамнезе. Пациенты 1-й группы наблюдались регулярно (не реже 1–2 раз в год) в консультативном отделении Тюменского кардиологического научного центра. Срок наблюдения составил в обеих группах 30,8 мес (от 8 до 69 мес). Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям: полу, возрасту, уровню общего холестерина, наличию сопутствующей артериальной гипертензии и сахарного диабета, функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения и сердечной недостаточности (табл. 1). Оценка приверженности терапии проводилась с учетом приема больными статинов, дезагрегантов, β-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Из проведения сравнительного анализа ангиографической характеристики пациентов следует, что группы были сопо-

Показатели		Группа МТ (n=150), %	Группа ЧКВ (n=150), %	p
Вид населенного пункта	Город	87,2	87,2	НД
	Село	12,8	12,8	НД
Удаленность проживания от исследовательского центра	Тюмень	39,7	51,7	НД
	Юг Тюменской области	13,7	10,9	НД
	ХМАО	12,3	7,5	НД
	ЯНАО	34,3	29,2	НД
	Другой регион	-	0,7	НД
Социально-экономический статус исследуемого	Неработающий	5,4	4,7	НД
	Пенсионер	12,3	9,5	НД
	Инвалид	19,7	33,8	НД
	Рабочий	58,5	48,6	НД
	Служащий	4,1	3,4	НД

	Группа ЧКВ (n=150), %	Группа МТ (n=150), %	p
β-Адреноблокаторы	93,8	94,6	НД
Сартаны	2,7	5,4	НД
ИАПФ	90,1	89,3	НД
Статины	92,8	93,2	НД
Нитраты	12,6	37,8	<0,05
Блокаторы кальциевых каналов	5,4	6,8	НД
Клопидогрел	61,6	24,0	<0,05
АСК	95,5	86,5	НД

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота.

ставимы по гемодинамически значимому поражению магистральных артерий (левая коронарная артерия, передняя межжелудочковая ветвь, правая коронарная артерия) и артерий 2-го порядка, по типу кровообращения и по одно-, двух-, многососудистому поражению коронарных артерий на момент включения в исследование.

Изучая социально-экономический статус пациентов в исследуемых группах, мы провели анализ типов населенных пунктов, где они проживают, группы сопоставимы. Для определения удаленности нахождения пациентов от центра исследования в когортах проведен анализ числа жителей г. Тюмени, населенных пунктов юга Тюменской области, а также жителей Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО), Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), достоверных различий между группами получено не было. С целью характеристики уровня образования и типа занятости больных проведен сравнительный анализ среди пациентов об их роде деятельности: инвалид, неработающий, служащий, рабочий и пенсионер, группы МТ и ЧКВ были сопоставимы (табл. 2).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по проведению консервативной терапии, получаемые группы препаратов представлены в табл. 3. В группах получено различие по частоте приема клопидогрела в связи с назначением этой группы препаратов после ЧКВ. Также обращает на себя внимание более частый прием препаратов нитроглицеринового ряда у пациентов, находящихся на МТ и не получивших инвазивного лечения.

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS. При проведении статистического анализа использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для оценки показателей на фоне лечения применялся парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 4. ФК стенокардии напряжения в группе ЧКВ и МТ через 30,8 мес (от 8 до 69 мес)

Показатели		Распределение ФК МТ (n=136), %	Распределение ФК ЧКВ (n=144), %	Р
Стенокардия напряжения	ФК I	7,3	18,7	0,076
	ФК II	20,7	38,7	
	ФК III	33,3	22,0	

Таблица 5. Регулярно принимаемые группы препаратов

Группы препаратов	Группа ЧКВ (n=144), %	Группа МТ (n=136), %	Р
β-Адреноблокаторы	56,8	52,6	НД
Нитраты	19,4	44,8	<0,05
Блокаторы кальциевых каналов	27	10,7	<0,05
ИАПФ	51,4	36,2	<0,05
Дезагреганты	62,2	44	<0,05
Статины	37,8	21,6	<0,05

Таблица 6. Сравнение значений холестеринного спектра через 30,8 мес (от 8 до 69 мес)

	ЧКВ (80)	МТ (40)	р
Общий холестерин, ммоль	4,4	5,04	0,000
ЛПВП, ммоль	1,07	1,24	0,000
ЛПНП, ммоль	2,8	3,5	0,007
Триглицериды, ммоль	1,5	1,7	0,007

Результаты

Через 30,8 мес (от 8 до 69 мес) в группе МТ потеряли связь с центром 14 пациентов, а в группе ЧКВ 6 – в связи с изменением места жительства. На визите оценивали ФК стенокардии напряжения.

В группе ЧКВ ФК стенокардии напряжения был более высоким, тогда как в группе МТ чаще регистрировался III ФК. Это отражает положительное влияние ЧКВ на толерантность к физической нагрузке (табл. 4).

Оценивали МТ, которую принимали пациенты фактически в отдаленном периоде наблюдения (табл. 5).

При анализе регулярно принимаемых препаратов было определено, что пациенты, которым была выполнена ЧКВ, чаще использовали все группы препаратов после проведенной операции реваскуляризации.

На очном визите осуществляли биохимическое исследование крови на предмет холестеринного спектра, полученные результаты представлены в табл. 6. Обращает на себя внимание низкая явка пациентов в группе МТ по сравнению

с группой ЧКВ. Целевой уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не достигнут в обеих группах, но в связи с большей приверженностью приему статинов в группе ЧКВ уровень ЛПНП на 0,7 ммоль ниже, чем в группе МТ [4].

Улучшение прогноза и качества жизни остается основной задачей при ведении пациентов со стабильной ИБС [5].

Решение этих задач возможно только при условии комплексного подхода к лечению этих пациентов, рационального сочетания медикаментозного и инвазивного методов [6]. Вместе с тем МТ является основой ведения ИБС. Приверженность терапии должна всегда находиться в зоне внимания лечащего врача [7–9]. Как показывают наши наблюдения, применение ЧКВ увеличивает приверженность терапии пациентов с ХИБС, что не только приводит к повышению ФК, но и улучшает отдаленный прогноз пациента.

Выводы

Проведение операции ЧКВ больным с ХИБС позволяет не только улучшить ФК стенокардии напряжения, но и существенно увеличить приверженность лечению основными группами препаратов (статины и антиагреганты), влияющими на прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Соболева М.С. Факторы приверженности к терапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным современных исследований. Клинист. 2017; 11 (2): 33–7. [Soboleva M.S. Faktory priverzhennosti k terapii serdечно-sosudistykh zabolevaniy po dannym sovremennykh issledovaniy. Klinitsist. 2017; 11 (2): 33–7 (in Russian).]
- Каграманян И.Н. Значение комплаенса в повышении качества медицинской помощи. Ремедиум. 2015; 5: 9–25. [Kagramanyan I.N. Znacheniye komplainsa v povyshenii kachestva meditsinskoi pomoshchi. Remedium. 2015; 5: 9–25 (in Russian).]
- Помешкина С.А., Беззубова В.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Приверженность к комплексной реабилитации после коронарного шунтирования проблема пациента или врача? Медицина в Кузбассе. 2018; 17 (4): 46–50. [Pomeshkina S.A., Bezzubova V.A., Argunova Yu.A., Barbarash O.L. Priverzhennost' k kompleksnoy reabilitatsii posle koronarnogo shuntirovaniya problema patsienta ili vracha? Meditsina v Kuzbasce. 2018; 17 (4): 46–50 (in Russian).]
- AHA/ACC/AACVPR/AAA/ABC/ACPM/ADA/Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Circulation 2019; 139: 1082–143.
- ESC pocket guidelines committee for Practice Guidelines CCS Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2019; 00: 1–71.
- ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2018; 00: 1–96.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021–104.
- Smith DH, O'Keefe-Rosetti M, Owen Smith AA et al. Improving Adherence to Cardiovascular Therapies: An Economic Evaluation of a Randomized Pragmatic Trial. Value Health 2016; 19 (2): 176–84.
- Awad A, Osman N, Altayib S. Medication adherence among cardiac patients in Khartoum State, Sudan: a cross-sectional study. Cardiovasc J Afr 2017; 28: 1–7. [Chazova I.E., Zhemakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гapon Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. научным отд. клинической кардиологии, науч. рук. отд. артериальной гипертензии, врач-кардиолог высшей категории, Тюменский кардиологический научный центр ФГБУ «Томский НИМЦ Российской академии наук», заслуженный деятель науки РФ

Самойлова Елена Петровна – врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр ФГБУ «Томский НИМЦ Российской академии наук». E-mail: samoilova_elena1985@mail.ru

Бессонов Иван Сергеевич – канд. мед. наук, зав. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения научного отд. инструментальных методов исследования, науч. сотр., Тюменский кардиологический научный центр ФГБУ «Томский НИМЦ Российской академии наук»

Гультяева Елена Павловна – канд. мед. наук, зав. отд. нм, врач-кардиолог высшей категории, Тюменский кардиологический научный центр ФГБУ «Томский НИМЦ Российской академии наук»

Бердинских Светлана Германовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог высшей категории, Тюменский кардиологический научный центр ФГБУ «Томский НИМЦ Российской академии наук»

Liudmila I. Gapon – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center

Elena P. Samoilova – cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center. E-mail: samoilova_elena1985@mail.ru

Ivan S. Bessonov – Cand. Sci. (Med.), Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center

Elena P. Gulyaeva – Cand. Sci. (Med.), Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center

Svetlana G. Berdinskikh – Cand. Sci. (Med.), Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Колебания уровня сывороточного креатинина и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

О.Ю. Миронова[✉], В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Аннотация

Цель. Изучение влияния различных факторов риска на риск развития контрастиндуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В работу включены пациенты, проходившие лечение в условиях стационара с диагнозом «хроническая ишемическая болезнь сердца», получавшие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Исследование являлось открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим. Протокол зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

Результаты. В работу включены 1023 пациента. Большинство являлись лицами мужского пола в возрасте $61,7 \pm 10,1$ года с повышенной массой тела и страдали артериальной гипертензией. КИ-ОПП развилось у 132 (12,9%) больных. При проведении анализа частоты КИ-ОПП в соответствии с определением, подразумевающим абсолютное повышение сывороточного креатинина, частота КИ-ОПП составила всего 18 (1,8%) больных. В полученной модели логистической регрессии статистически значимыми оказались исходные значения сывороточного креатинина, исходная скорость клубочковой фильтрации, и наиболее статистически значимой стала разница между уровнями креатинина до и после введения контрастного вещества. Площадь под кривой (area under the curve – AUC) составила 0,984 (95% доверительный интервал 0,969–0,999; $p < 0,0001$).

Заключение. Среди проанализированных факторов риска в логистической регрессионной модели наиболее значимыми являлись исходные уровни креатинина, скорость клубочковой фильтрации и разница между уровнями креатинина до и после введения контраста.

Ключевые слова: контрастиндуцированное острое повреждение почек, контрастиндуцированная нефропатия, контрастассоциированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, креатинин.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Фомин В.В. Колебания уровня сывороточного креатинина и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 72–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200358

Original Article

Serum creatinine level changes and contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease

Olga Iu. Mironova[✉], Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim. The aim of our study was to assess the influence of different risk factors on the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. Patients, who were receiving optimal medical therapy and had indications to coronary angiography and possible coronary angioplasty, with stable CAD were included in the study. We conducted an observational open prospective cohort study, which was registered in clinicaltrials.gov with ID NCT04014153.

Results. We included 1023 patients with chronic CAD. Most of the patients, included in the study, were males aged 61.7 ± 10.1 years with arterial hypertension and overweight. The rate of CI-AKI in this group was 12.9% (132 patients). The rate of CI-AKI using the absolute creatinine rise definition was 1.8% cases (18 cases). A logistic regression model was created, where baseline creatinine, baseline glomerular filtration rate and delta between baseline creatinine and creatinine level after contrast media administration were the most statistically significant risk factors. The AUC was 0.984 (95% CI 0.969–0.999; $p < 0.0001$).

Conclusion. The most significant risk factors in the logistic regression model created were baseline creatinine, baseline glomerular filtration rate and delta between baseline creatinine and creatinine level after contrast media administration were the most statistically significant risk factors.

Key words: contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, creatinine.

For citation: Mironova O.Iu., Fomin V.V. Serum creatinine level changes and contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 72–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200358

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) вследствие разных причин является важным и распространенным клиническим синдромом [1]. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что даже незначительное повышение уровня сывороточного креатинина может приводить к увеличению смертности [2–4], прогрессированию в хроническую болезнь почек [5] и даже развитию терминальной болезни почек [6, 7].

Многие годы исследователи разрабатывали критерии ОПП – RIFLE, AKIN [8], а затем и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [9]. Однако необходимость в разработке современных биомаркеров, позволяющих определить развитие повреждения различных структур почек еще до повышения уровня сывороточного креатинина, остается актуальной задачей, которая пока не решена [10].

Несмотря на наличие принятого KDIGO определения понятия контрастиндуцированной нефропатии, роль колебаний уровня креатинина, а также степени исходного повышения уровня сывороточного креатинина остается не вполне ясной. В нашей работе мы изучили влияние различных факторов риска на риск развития контрастиндуцированного ОПП (КИ-ОПП), в том числе различий в исходном уровне сывороточного креатинина и его значениях после проведения исследований или вмешательств с введением йодсодержащих контрастных веществ.

Материалы и методы

В работу включены пациенты, проходившие лечение в условиях стационара с диагнозом «хроническая ИБС», получавшие оптимальную медикаментозную терапию и

Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование

Характеристика	Число больных	Число больных, %
Возраст 20–29 лет	4	0,4
Возраст 30–39 лет	21	2
Возраст 40–49 лет	98	9,6
Возраст 50–59 лет	318	31
Возраст 60–69 лет	333	32,6
Возраст 70–79 лет	201	19,6
Возраст 80–89 лет	46	4,5
Возраст старше 90 лет	2	0,2
Возраст, лет	61,7±10,1	
Мужской пол	741	72,4
Масса тела, кг	85,3±16,1	
ИМТ, кг/м ²	29,2±5,5	
Реакция на йод в анамнезе	7	0,7
Аллергия в анамнезе	97	9,5
Бронхиальная астма	26	2,5
Заболевания почек	144	14
Операции на почках	16	1,6
Анемия	83	8,1
Сердечная недостаточность	76	7,4
АГ	863	84,4
Сахарный диабет	217	21,2
Гиперурикемия	32	3,1
Всего больных	1023	100

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 и 12 г/дл у женщин, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста, массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Исследование являлось открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим. Протокол зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO [1] по ОПП определялось при повышении уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения контрастного вещества. Уровень креатинина определялся всем включенным пациентам до введения контраста и через 48 ч. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI.

АГ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [11] как повышение систолического артериального давления 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше при офисном измерении.

Протеинурией считалось выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг.

В работу включены 1023 пациента. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство пациентов являлись лицами мужского пола в возрасте 61,7±10,1 года с повышенной массой тела и страдали артериальной гипертензией (АГ).

Перед вмешательством с введением йодсодержащего контрастного вещества всем выполнялись общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, проводились эхокардиография,

Таблица 2. Переменные, вошедшие в модель логистической регрессии

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,03	0,98–1,09	0,2
Масса тела	0,98	0,94–1,02	0,35
ИМТ	1,03	0,93–1,1	0,47
Женский пол	2,35	0,75–7,3	0,14
Сердечная недостаточность	2,18	0,4–10,41	0,34
Сахарный диабет	1,1	0,42–2,82	0,85
Заболевания почек	0,47	0,11–1,81	0,29
Протеинурия	3,58	0,3–37,1	0,3
АГ	0,8	0,24–2,75	0,71
Анемия	0,45	0,1–1,79	0,27
Гиперурикемия	7,92	0,77–64,18	0,06
Исходный уровень сывороточного креатинина	0,95	0,91–0,99	0,02
Исходная СКФ	1,04	1,004–1,07	0,03
Δ креатинин до/после	1,4	1,35–1,57	<0,0001

Примечание. Анемия определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 и 12 г/дл у женщин, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л), СКФ рассчитывалась по формуле CRD-EPI.

общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие исследования в случае необходимости.

Первичной конечной точкой считалось развитие КИ-ОПП в соответствии с критериями KDIGO.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились с использованием Prism 8 for macOS (version 8.4.2; Калифорния, США) и SAS (Statistical Analysis System) 6.12 (Северная Каролина, США).

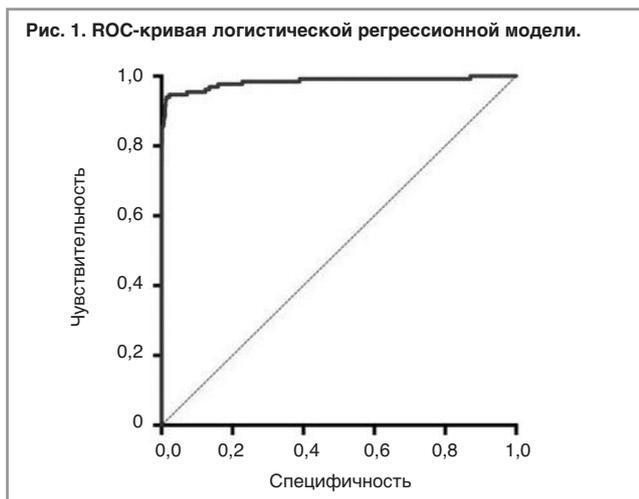
Описательная часть проводимого статистического анализа подразумевала определение средних значений и стандартного отклонения величин, 95% доверительных интервалов (ДИ), расчет отношения шансов (ОШ), абсолютные и относительные частоты (в процентах). Количественные переменные описывались числом пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (Δ), 25 и 75-м перцентилями, медианой в зависимости от количества наблюдений. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением ОШ. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Для проведения анализа данных таблиц сопряженности использовался точный тест Фишера, учитывая небольшой объем данных в некоторых группах. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Нормальность распределения количественных переменных определялась с использованием теста Колмогорова–Смирнова.

Логистический регрессионный анализ выполнен с применением метода наименьших квадратов.

Для определения наиболее значимых факторов риска выполнен логистический регрессионный анализ с анализом ROC-кривых и площади под кривой (area under the curve–AUC). При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась, а модель признавалась корректной.

Построена логистическая регрессионная модель для выявления статистически наиболее значимых факторов риска, а также для определения роли колебаний уровня креатинина и его исходного уровня как предикторов развития КИ-ОПП.



Результаты

Определение КИ-ОПП по критериям KDIGO учитывает как относительный прирост уровня сывороточного креатинина (на 25% от исходного), так и абсолютный (на 44 мкмоль/л), в связи с этим нами выявлена частота развития этого осложнения по обоим критериям.

КИ-ОПП развилось у 132 (12,9%) больных. При проведении анализа частоты КИ-ОПП в соответствии с определением, подразумевающим абсолютное повышение сывороточного креатинина, частота КИ-ОПП составила всего 18 (1,8%) больных, что подчеркивает значимость подсчета именно прироста уровня сывороточного креатинина относительно исходных значений.

Поскольку первичная конечная точка, выбранная в исследовании, является бинарной, построена логистическая регрессионная модель, чтобы выявить наиболее значимые факторы риска развития КИ-ОПП. Данные о них представлены в табл. 2. Зависимой переменной стала частота развития КИ-ОПП, определенная как повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного. Как и указано в табл. 2, статистически значимо влияли на вероятность развития КИ-ОПП женский пол, наличие протеинурии, а также исходный уровень креатинина.

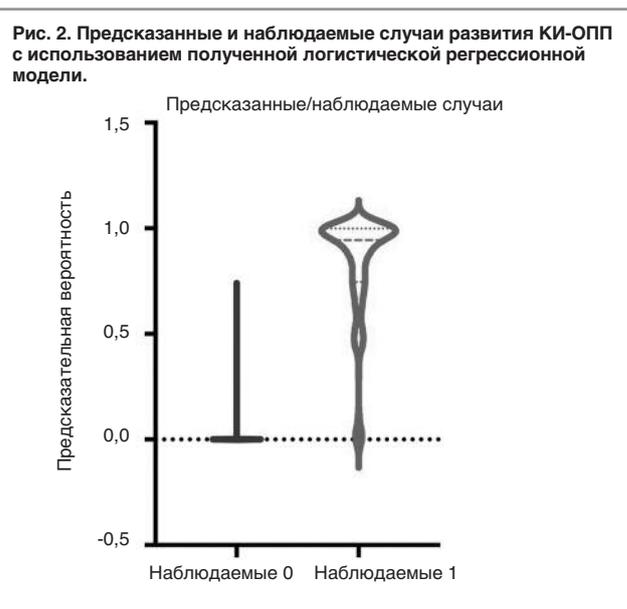
На рис. 1 изображена ROC-кривая полученной модели, на рис. 2 – ее предсказательная сила. АUC составила 0,984 (95% ДИ 0,969–0,999; $p < 0,0001$). Общее количество верно классифицированных случаев с использованием модели составило 97,75%. Прогностичность отрицательного результата – 98,3%, а прогностичность положительного результата – 93,6%.

Основные факторы риска КИ-ОПП, вошедшие в модель логистической регрессии, приведены в табл. 2.

Таким образом, в разработанной модели логистической регрессии статистически значимыми оказались исходные значения сывороточного креатинина, исходная СКФ, и наиболее статистически значимой являлась разница между уровнями креатинина до и после введения контрастного вещества.

Обсуждение

Частота КИ-ОПП в нашем исследовании составила 12,9%, что согласуется с данными других авторов [12]. Вполне закономерным остается и то, что в наблюдательном исследовании большую часть пациентов со стабильной ИБС составляли мужчины старше 60 лет с избыточной массой тела, а частота АГ в нашей выборке была высокой (84,4%). Сопутствующие факторы риска, очевидно, повышали риск развития КИ-ОПП, однако в логистической регрессионной модели статистически значимыми оказались именно исходные уровни сывороточного креатинина и СКФ, а также разница в значении креатинина до и после введения контрастного вещества.



Таким образом, крайне важную роль играет оценка исходной информации о больном помимо подсчета баллов по традиционным шкалам R. Mehran и соавт. [13], M. Maioli и соавт. [14] и др. Значительные колебания уровня сывороточного креатинина также важный прогностический фактор, требующий своевременного выявления.

Исследователи много лет обращают внимание на то, что механизм развития ОПП у пациентов после плановой ангиопластики с введением контрастного вещества является многокомпонентным. Непосредственное нефротоксичное влияние контрастного агента – лишь одно из многих звеньев патогенеза этого опасного осложнения рентгендоваскулярных вмешательств. Однако невозможность проведения исследований без введения контрастных веществ не позволяет спланировать истинное рандомизированное исследование с контрольной группой без введения йодсодержащих веществ.

Проведенное нами исследование являлось проспективным, что можно отнести к его достоинствам. Большая АUC демонстрирует статистическую значимость построенной модели логистической регрессии. Однако нерандомизированные наблюдательные исследования позволяют оценить реальную клиническую практику, но не всегда дают однозначный ответ о влиянии того или иного фактора на риск наступления изучаемого события. Кроме того, требуется проведение дальнейших исследований с учетом водного баланса пациентов, ведь помимо объема вводимого контраста крайне важно оценивать гемодинамику и водный баланс у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью.

Заключение

Среди проанализированных факторов риска в логистической регрессионной модели наиболее значимыми оказались исходные уровни креатинина, СКФ и разница между уровнями креатинина до и после введения контраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (Suppl.)* 2012; 2 (1): 124–38. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (11): 3365–70.

3. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6): 1597–605.
4. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10 (3): 1–10.
5. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S et al. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76 (10): 1089–97. DOI: 10.1038/ki.2009.332
6. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: An integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012; 82 (5): 516–24. DOI: 10.1038/ki.2012.208
7. Ronco C, Levin A, Mehta RL et al. Improving outcomes from acute kidney injury: Report of an initiative. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (5): 373–6.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): 1–8.
9. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015; 87.
10. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2020; 36 (1): 125–40. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.010
11. Williams B, Mancia G, De Backer G et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2018; 25 (6): 1105–87.
12. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2146–55. DOI: 10.1056/NEJMra1805256
13. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (7): 1393–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
14. Maioli M, Toso A, Gallopin M et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med* 2010; 11 (6): 444–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Olga Iu. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Роль калия и магния в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

А.В. Погожева[✉]

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]allapogozheva@yandex.ru

Аннотация

Представлены данные о пищевых продуктах – источниках калия и магния, причинах и последствиях их недостаточного поступления с рационом. Показана высокая распространенность их недостаточности среди населения России. Охарактеризована роль калия и магния при профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Способы повышения калия и магния в рационе включают употребление специальных диет, пищевых продуктов, обогащенных калием и магнием. Обсуждаются критерии выбора и преимущества применения препаратов, одновременно содержащих калий и магний, для улучшения минерального статуса населения.

Ключевые слова: калий, магний, дефицит, обеспеченность, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Погожева А.В. Роль калия и магния в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 76–79. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200336

Review

The role of potassium and magnesium for prevention and treatment of cardiovascular disease

Alla V. Pogozeva[✉]

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]allapogozheva@yandex.ru

Abstract

The article provides data on foods rich in potassium and magnesium as well as causes and consequences of their insufficient intake. It shows a high prevalence of their deficiency among the Russia population. The article considers the role of potassium and magnesium in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Ways to increase potassium and magnesium in your diet include the use of special diets, potassium- and magnesium-rich foods. It discusses selection criteria and advantages of using drugs which contain both potassium and magnesium to improve the mineral status of the population.

Key words: potassium, magnesium, deficiency, supply, cardiovascular diseases.

For citation: Pogozeva A.V. The role of potassium and magnesium for prevention and treatment of cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 76–79. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200336

Не вызывает сомнений важное значение адекватной обеспеченности калием и магнием для здорового и большого человека.

Калий – основной внутриклеточный ион, от которого зависит нормальное функционирование организма. Он обеспечивает проведение электрического импульса, сокращение гладких и поперечно-полосатых мышц, поддерживает внутриклеточное осмотическое давление, водный и кислотно-щелочной баланс, необходим для поддержания эндотелиальной функции сосудов, нормального уровня артериального давления (АД); оказывает влияние на высвобождение гормонов (например, инсулина) [1].

Магний – восьмой по распространенности элемент земной коры, является вторым преобладающим внутриклеточным электролитом после калия. Его содержание в организме взрослого человека составляет около 20 ммоль/кг мышечной массы тела. В костной ткани содержится около 50–60% магния, а в мышцах и других мягких тканях – около 40–50%. Он регулирует мышечную релаксацию, минерализацию костной ткани, ее равномерный рост, гибкость, прочность и репаративный потенциал [2]. Внеклеточный магний в организме (менее 2%) содержится в плазме крови и эритроцитах [3].

Магний является кофактором более 300 ферментов метаболизма глюкозы, белков и нуклеиновых кислот, энергии, катехоламинов, ацетилхолина и нейропептидов, участвует в регуляции тонуса гладких мышц сосудов, функции эндотелиальных клеток, трансмембранного транспорта [4]. Он необходим для поддержания гомеостаза кальция, калия и натрия, витамина D [5–7].

Рекомендуемые нормы потребления калия и магния

В большинстве стран Европы и США рекомендуемые уровни содержания в рационе калия составляют 3500–4700 мг, а магния – 400–420 мг. Рандомизированные контролируемые исследования, проведенные в Европе, свидетельствуют о том, что потребление калия более 3500 мг в день оказывает благоприятное влияние на уровень АД у взрослых, а менее 3500 мг/сут – связано с более высоким риском развития инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 9].

Принимая во внимание, что суточное потребление калия менее 3500 мг ассоциировано с увеличенным риском развития инфаркта и инсульта, возникающим вследствие повышенного АД, а дефицит магния может вызывать гипокальциемию и гипокалиемию, нарушать взаимодействие с витамином D и другими веществами [7, 9], в проекте Норм физиологической потребности в энергии и пищевых веществах (2020 г.) для населения Российской Федерации предполагается увеличение рекомендуемых норм потребления: для калия с 2500 до 3500 мг/сут, магния – с 400 до 420 мг/сут.

Обеспеченность населения калием и магнием

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют, что среднее потребление калия населением составляет менее 3000 мг/сут, а магния – менее 350 мг/сут, т.е. ниже рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения [10].

В России отмечается неоднозначная ситуация в разных регионах. В Свердловской области недостаточное потреб-

ление калия отмечено у 40,4% населения, магния – у 55% школьников, у 78,8% работников промышленных предприятий [11, 12]. В то же время среднее потребление калия взрослыми мужчинами в Ставропольском крае близко к норме и больше, чем у женщин [13].

Потребление калия пациентами с ССЗ и ожирением в Московском регионе составляет 3144 мг, магния – 326,5 мг [14]. Среди больных с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника содержание калия и магния в рационе женщин заметно меньше, чем у мужчин (2521 мг против 3289 мг и 304 мг против 424 мг) [15].

Дефицит магния встречается в 2,5–15% случаев, трудно диагностируется, так как его уровень в сыворотке крови не отражает содержание внутриклеточного магния. Его причиной являются снижение содержания в пищевых растениях, использование рафинированных и подвергнутых глубокой технологической переработке пищевых продуктов, наличие хронических заболеваний, лекарственная терапия [16].

Данные широкомасштабного российского исследования выявили дефицит магния у 47,8% ($n=2000$) лиц, обратившихся в лечебные учреждения. Только 6% взрослых пациентов 18–50 лет медицинских организаций Центрального, Северо-Западного и Сибирского федеральных округов России были обеспечены магнием [3].

Гипомагниемия диагностируется при концентрации магния в сыворотке крови $<0,7$ ммоль/л при норме 0,7–1 ммоль/л [17]. Показано, что у 2117 беременных женщин старше 18 лет с клиническими проявлениями дефицита магния (гипертонус матки, судороги ног, преэклампсия, невралгии) его недостаток в рационе имелся в 78,4% случаев, а сниженный уровень в крови – в 80,9% [18].

Недостаточная обеспеченность калием и магнием как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Калий. Дефицит калия в рационе ассоциируется, в первую очередь, с развитием артериальной гипертензии (АГ). АГ представляет собой один из основных факторов риска развития ССЗ, инсульта и диагностируется примерно у 1 млрд людей во всем мире. Одной из причин пандемии АГ в России является высокое потребление населением поваренной соли и низкое – калия. Соотношение натрия и калия в моче при АГ превышает 5,7 [19].

Повышение потребления калия с пищей до оптимального уровня может приводить к гипотензивному эффекту у лиц с АГ, особенно при отсутствии лекарственной терапии, потреблении большого количества натрия и/или недостаточного – калия (<3500 мг/сут). В противоположность натрию калий способствует усилению кровотока и вазодилатации посредством гиперполяризации мембран клеток гладкой мускулатуры сосудов после активации Na^+/K^+ -АТФазы и калиевых каналов. Наряду с этим ионы К высвобождаются эндотелиальными клетками в ответ на воздействие нейрогуморальных медиаторов и вносят вклад в процесс эндотелийзависимой релаксации сосудов [1].

Повышение потребления калия на 1,64 г/сут может способствовать снижению риска инсульта на 21% ($p=0,0007$) и ССЗ в целом. Возрастание концентрации калия в плазме крови улучшает реполяризацию желудочков и снижает риск аритмии у пациентов с АГ, принимающих не калийсберегающие диуретики [20, 21]. Назначение калиевых добавок с тиазидными диуретиками позволяет избежать нарушений секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [22].

Употребление умеренных доз калия с пищей не вызывает тяжелой гиперкалиемии или ухудшения функции почек у людей без ее нарушения, даже на фоне приема блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Особую осторожность следует соблюдать только у пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции [23–25].

Магний является эссенциальным кофактором более 40 ферментов, необходимых для обмена углеводов (гексо- и глюкокиназа, фосфофруктомутаза и др.), и более 30 ферментов – для обмена липидов (ацил-КоА-синтетаза средне- и высокомолекулярных и лигаза длинноцепочечных жирных кислот, лецитин-холестерин-ацилтрансфераза и др.). На фоне дефицита магния активность этих ферментов резко падает, что способствует увеличению жировой массы, риска АГ, ожирения, желчнокаменной болезни и др. У пациентов с ожирением и АГ 3-й степени, например, уровень магния в сыворотке крови ниже, чем с АГ 1-й степени [26].

Дефицит магния ассоциирован с гиперкоагуляцией, неврологической патологией (парциальная эпилепсия, невротозы, синдром алкогольной зависимости), хроническим воспалением (язвенный колит, аллергия, ишемическая болезнь сердца), низкой костной массой и остеопорозом, нарушением структуры (дисплазии) соединительной ткани вследствие дестабилизации транспортной РНК, снижения активности гиалуронансинтетаз и повышения – металлопротеиназ, гиалуронидаз и лизиноксидазы [2, 3].

Наряду с этим при хроническом дефиците магния нарушается соотношение Mg:Ca (в норме 1:2) [7]. Более высокое значение отношения Mg:Ca в питании соответствует более низкой частоте остеопороза, повышенной минеральной плотности кости у мужчин и женщин [2].

Показано, что увеличение потребления магния на каждые 100 мг/сут сопровождается значимым снижением риска инсульта на 7%, сердечной недостаточности – на 22%, СД 2-го типа – на 19% и общей смертности – на 10% [27].

В рандомизированном клиническом исследовании PREDIMED (Профилактика с помощью средиземноморской диеты) выявлено, что у лиц с высоким уровнем потребления магния риск смерти был на 34% ниже вследствие снижения АД, агрегации тромбоцитов, кальцификации и ремоделирования артерий, а также противовоспалительного действия, улучшения функции эндотелия. Он действует как естественный блокатор кальциевых каналов, конкурируя с натрием за сайты связывания на клетках гладких мышц сосудов, повышая уровень простагландина E, связываясь с калием, индуцируя эндотелийзависимую вазодилатацию и снижение АД. Магний также является кофактором фермента дельта-6-десатуразы, лимитирующего превращение линолевой кислоты в гамма-линоленовую, способствуя образованию простагландина E₁. Его гипотензивный эффект потенцирует комбинация с калием [28].

Посредством регуляции трансмембранного транспорта ионов натрия и калия, блокады кальция магний может влиять на частоту возникновения сердечных аритмий. Его дефицит нарушает функционирование мембранной АТФазы и перенос натрия из клетки, а калия – в клетку.

Сосудорасширяющие, антиишемические, противовоспалительные, антиагрегантные и антиаритмические свойства магния способствуют снижению риска ССЗ, смертности от них и общей смертности [29].

Магний может играть профилактическую роль, предотвращая развитие СД 2-го типа, остеопороза, бронхиальной астмы, преэклампсии у беременных, мигрени, обструктивной болезни легких, метаболического синдрома, СД 2-го типа, болезни Альцгеймера, образования камней в почках, катаракты, депрессии и др. [16, 28, 30–33].

Способы улучшения обеспеченности калием и магнием

Улучшения обеспеченности этими макроэлементами можно достичь прежде всего повышением их поступления в организм за счет пищевых продуктов (традиционных и специализированных), а также медикаментозных препаратов.

Пищевые источники магния и калия

Простая и экономически эффективная стратегия по коррекции дефицита магния и калия заключается в восполнении

Пищевые продукты – основные источники калия и магния в рационе россиян			
Пищевой продукт	Содержание калия, мг/100 г	Пищевой продукт	Содержание магния, мг/100 г
Картофель отварной	500	Семечки подсолнечные	320–420
Фасоль отварная	439	Орехи	160–270
Бананы	348	Каша гречневая, овсяная, пшеничная	21–49
Курага	1717	Горох отварной	42
Абрикосы	305	Картофель отварной	22
Томаты	290	Капуста тушеная	20
Каша гречневая	92	Хлеб из цельного зерна	66

недостаточного поступления их с рационом [34]. В таблице приведено количество калия и магния в пищевых продуктах и блюдах, потребление которых вносит ощутимый вклад в обеспечение организма этими минеральными веществами.

Как видно из таблицы, основными источниками калия в рационе являются картофель, бобовые, овощи и фрукты. Калий хорошо усваивается, особенно в присутствии пиридоксина (90–95%).

Достаточное поступление магния с пищей обеспечивают цельные злаки, зеленые листовые овощи, орехи и др. Он содержится в хлорофилле растений, морских и сине-зеленых водорослях. Приблизительно 10% суточной потребности в магнии поступает из питьевой воды [32]. Оптимальный уровень магния в питьевой воде является важным фактором, снижающим риск смерти от ишемической болезни сердца, особенно среди мужчин. Нижняя граница концентрации магния, не сопряженная с риском ССЗ, составляет 22 мг/л [35].

Всасывание магния уменьшают многие природные хелаторы пищевых продуктов (например, фитиновая кислота), которые образуют с ним комплекс. Значительное количество фитиновой кислоты содержит хлеб с отрубями. При выпечке дрожжевого хлеба содержание фитиновой кислоты снижается в процессе брожения [10].

Всасывание магния снижается и при употреблении овощей с высоким содержанием щавелевой кислоты и ее солей (шпинат) по сравнению с низким (капуста). Затрудняют усвоение магния и фосфаты, содержащиеся в колбасных изделиях. Способствует усвоению магния инулин. Усвояемость магния из минеральных вод с высоким его содержанием приближается к 50%. Чуть меньше – величина абсорбции магния из пищи (40–45%) [10].

Специализированные пищевые продукты

В питании пациентов, беременных женщин и других групп населения могут также использоваться специализированные пищевые продукты, биологически активные добавки (БАД) к пище, содержащие весомые количества калия и магния [14]. Так, длительный (более 4 нед) прием калия в составе БАД 1900 пациентами с АГ способствовал снижению уровня систолического АД на 4,48 мм рт. ст., а диастолического – на 2,96 мм рт. ст. Наиболее выраженный антигипертензивный эффект отмечался при исходно низком (<3500 мг/сут) уровне потребления калия, высоком – натрия (≥ 4 г/сут), соотношении Na/K в рационе, отсутствии гипотензивной терапии [1].

Одним из способов восполнения недостатка калия и магния является использование профилактической соли, в составе которой часть хлорида натрия заменена на соли калия и магния. Такую соль используют взамен обычной соли для приготовления блюд и досаливания пищи.

В качестве природного источника магния в специализированных продуктах и БАД используют сушеные морские минерализованные водоросли *Lithothamnium coralloides* и/или *Lithothamnium calcareum* (6,6% с содержанием кальция 30–34% и магния 2,3–3,3%: 100 г, что соответствует 400–600 мг/100 г растворимого магния. Съедобные морские водоросли аоса (*Ulvaceae pertusa*), ламинария (*Laminaria japonica*)

и другие содержат от 400 до 600 мг магния в 100 г. Однако его биодоступность из водорослей очень низкая (менее 5%) [36].

Лекарственные препараты

В практической медицине в качестве источника магния используют соли неорганических кислот (оксид с содержанием магния – 60%, карбонат – 28,6%, сульфат 7-водный – 9,7%, сульфат безводный – 20%), органических кислот (цитрат магния с 15,8% магния, лактат – с 11,9%), хелаты с аминокислотами (аспарагинат магния – магниевый комплекс 4-водный содержит 6,6% магния). При использовании неорганических солей магния у беременных женщин часто развиваются побочные эффекты: приливы жара, тошнота, головная боль, урежение сердцебиения, связанные с неправильной дозировкой [10]. Поэтому предпочтительно принимать его хелаты или соли с органическими кислотами (магния цитрат и магния лактат) [18]. Водорастворимый цитрат является одной из безопасных форм магния, так как принимает участие в цикле Кребса.

Наряду с монопрепаратами, содержащими калий (калия хлорид, калия оротат) или магний (Магне В₆, Магнерот, магнезии сульфат), используют комплексные препараты, включающие оба макроэлемента (аспарагинат калия + аспарагинат магния: Панангин, Аспаркам). Несомненным преимуществом такой комбинации является сочетание калия и магния, что дает возможность проявиться их синергичному действию [37]. Оно тем более оправдано, поскольку обмен калия и магния тесно связан, а клинически значимая гипомагниемия обычно развивается на фоне гипокалиемии. Аспарагиновая кислота является природной аминокислотой, которая способствует проникновению ионов калия и магния в клетки, где включается в метаболизм, входя в состав многих белков, а также играет важную роль в обмене азотистых веществ, реакциях переаминирования и образовании пиримидиновых оснований.

Заключение

В настоящее время совершенно очевидна целесообразность компенсации дефицита калия и магния в питании как здорового, так и больного человека. На фоне диетологических рекомендаций по оптимизации рациона (исключение высококалорийной, жирной пищи, включение продуктов – доноров магния с низким содержанием фитатов, дополнение диеты клетчаткой и инулинсодержащими продуктами и т.д.) следует также максимально использовать обогащение рациона достаточным количеством этих микронутриентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 230: 127–35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.048
- Погожева А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 61–5.

- [Pogozheva A.V. The value of macro- and micronutrients in the optimization of bone mineral density. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 61–5 (in Russian).]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология*. 2018; 58 (4): 22–35. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10106 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Zh.D. et al. Defitsit magniia i giperkoaguliatsionnye sostoiianiia: metricheskii analiz dannykh vyborki patsientov 18–50 let lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenii Rossii. *Kardiologiya*. 2018; 58 (4): 22–35. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10106 (in Russian).]
 - Razaque MS. Magnesium: are we consuming enough? *Nutrients*. 2018; 10 (12): 1863. DOI: 10.3390/nu10121863
 - Liu S, Liu Q. Personalized magnesium intervention to improve vitamin D metabolism: applying a systems approach for precision nutrition in large randomized trials of diverse populations. *Am J Clin Nutr* 2018; 108 (6): 1159–61. DOI: 10.1093/ajcn/nqy294
 - Dai Q, Zhu X, Manson JE et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108 (6): 1249–58. DOI: 10.1093/ajcn/nqy274
 - Rosanooff A, Dai Qi, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr* 2016; 7 (1): 25–43. DOI: 10.3945/an.115.008631
 - Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity. Nordic Council of Ministers 2014 Layout and ebook production: Narayana Press. <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>
 - EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary reference values for nutrients: Summary report. EFSA Supporting Publication 2017; e15121: 92. DOI: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
 - Громова О.А., Торшин И.Ю., Коденцова В.М. Пищевые продукты: содержание и усвоение магния. *Терапия*. 2016; 5 (9). [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kodentsova V.M. Pishchevye produkty: sodержanie i usvoenie magniia. *Terapiia*. 2016; 5 (9) (in Russian).]
 - Иванов К.И., Шадрин О.В., Алексеева Е.Ю. и др. Особенности фактического питания населения республики Саха (Якутия). *Дальневосточный мед. журн.* 2005; 2: 72–4. [Ivanov K.I., Shadrina O.V., Alekseeva E.Yu. et al. Osobennosti fakticheskogo pitaniia naseleniia respublikii Sakha (Iakutiia). *Dal'nevostochnyi med. zhurn.* 2005; 2: 72–4 (in Russian).]
 - Мажаева Т.В., Пермьяков Е.В. Питание и здоровье различных категорий населения России и Свердловской области. *Вестн. уральской мед. академической науки*. 2015; 2: 107–10. [Mazhaeva T.V., Permyakov E.V. Pitaniie i zdorov'e razlichnykh kategorii naseleniia Rossii i Sverdlovskoi oblasti. *Vestn. uralskoi med. akademicheskoi nauki*. 2015; 2: 107–10 (in Russian).]
 - Виленский И.Я., Минаев Б.Д. Гигиеническая оценка питания взрослого населения Ставропольского края. *Мед. вестн. Северного Кавказа*. 2017; 12 (1): 76–8. [Vilenskii I.Ia., Minaev B.D. Gigienicheskaiia otsenka pitaniia vzroslogo naseleniia Stavropol'skogo kraia. *Med. vestn. Severnogo Kavkaza*. 2017; 12 (1): 76–8. (in Russian).]
 - Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Светикова А.А. и др. Эффективность включения в диетотерапию пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и остеопенией специализированного углеводно-белкового продукта, содержащего витамины и минеральные вещества. *Вопр. питания*. 2008; 77 (6): 44–52. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaiia O.A., Svetikova A.A. et al. Effektivnost' vklucheniia v dietoterapiiu patsientov s serdечно-sosudistymi zabolevaniiami, ozhireniem i osteopeniei spetsializirovannogo uglevodno-belkovogo produkta, sodержashchego vitaminy i mineral'nye veshchestva. *Vopr. pitaniia*. 2008; 77 (6): 44–52 (in Russian).]
 - Копчак Д., Закревский В. Пищевой статус и фактическое питание пациентов с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника. *Рос. семейный врач*. 2017; 21 (3): 31–7. [Kopchak D., Zakrevskii V. Pishchevoi status i fakticheskoe pitaniie patsientov s metabolicheskim sindromom i disbiozom kishchnika. *Ros. semeinyi vrach*. 2017; 21 (3): 31–7 (in Russian).]
 - Reddy P, Edwards LR. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther* 2019; 26 (1): e124–e132. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000538
 - Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients* 2018; 10 (9): 1202. DOI: 10.3390/nu10091202
 - Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014; 6: 33–41. [Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzjobava E.M. Rezul'taty issledovaniia rasprostranennosti defitsita magniia u beremennykh. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 6: 33–41 (in Russian).]
 - Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
 - Аверин Е.Е., Никитин И.Г., Никитин А.Э. Гипокалиемия: обзор современного состояния проблемы. *Мед. алфавит* 2018; 3 (32): 12–8.
 - Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Мед. совет*. 2016; 13: 81–4. [Averin E.E. Bezopasnost' torasemida v kompleksnoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: rezul'taty randomizirovannogo perekrestnogo issledovaniia. *Med. sovet*. 2016; 13: 81–4 (in Russian).]
 - Ekmekcioglu C, Elmadafa I, Meyer AL, Moeslinger T. The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *J Physiol Biochem* 2016; 72: 93–106.
 - Cappuccio FP, Buchanan LA, Ji C et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open* 2016; 6 (8): e011716. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011716
 - Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкян А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Мед. совет*. 2018; 21: 34–41. [Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. Mesto ramiprila v sovremennykh rekomendatsiakh po vedeniiu patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. *Med. sovet*. 2018; 21: 34–41 (in Russian).]
 - Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования БАСТион. *Международ. журн. сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4 (11): 40–6. [Averin E.E. Bezopasnost' kompleksnoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: rezul'taty randomizirovannogo, perekrestnogo issledovaniia BASTion. *Mezhdunar. zhurn. serdtsa i sosudistyykh zabolevanii*. 2016; 4 (11): 40–6 (in Russian).]
 - Богданов А.Р., Дербенева С.А. Изучение потребления кальция и магния у больных ожирением и артериальной гипертензией. *Вопросы питания*. 2018; 87 (5 Прил.): 74. [Bogdanov A.R., Derbeneva S.A. Izuchenie potrebleniia kal'tsiia i magniia u bol'nykh ozhireniem i arterial'noi gipertenziei. *Voprosy pitaniia*. 2018; 87 (5 Pril.): 74 (in Russian).]
 - Fang X, Wang K, Han D et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Medicine* 2016; 14: 210. DOI: 10.1186/s12916-016-0742-z
 - Guasch-Ferré M, Bulló M, Estruch R et al. PREDIMED Study Group. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. *J Nutr* 2014; 144 (1): 55–60. DOI: 10.3945/jn.113.183012
 - Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques P et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification. *The Framingham Heart Study. JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7 (1): 59–69. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.10.006
 - Sarratzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Loffizadeh M et al. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016; 32 (4): 409–17.
 - Xun P, Wu Y, He Q, He K. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1543–54.
 - Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 9041694. DOI: 10.1155/2018/9041694
 - Schwalfenberg GK, Genus SJ. The importance of magnesium in clinical healthcare. *Scientifica* 2017; 2017: 4179326. DOI: 10.1155/2017/4179326
 - DiNicolaantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart* 2018; 5 (1): e000668. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000668
 - Рисник Д.В., Барабаш А.Л. Связь заболеваемости населения Тамбовской области с минеральным составом питьевых артезианских вод. *Микроэлементы в медицине*. 2019; 20 (2): 28–38. DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-2-28-38 [Risnik D.V., Barabash A.L. Cviaz' zabolevaemosti naseleniia Tambovskoi oblasti s mineral'nym sostavom pit'evykh artezianskikh vod. *Mikroelementy v meditsine*. 2019; 20 (2): 28–38. DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-2-28-38 (in Russian).]
 - Nakamura E, Yokota H, Matsui T. The in vitro digestibility and absorption of magnesium in some edible seaweeds. *J Sci Food Agric* 2012; 92 (11): 2305–9.
 - Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 67–73. [Baryshnikov G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E. Potassium and magnesium deficiency, their role in the development of cardiovascular diseases and the possibility of correction. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 67–73 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Погожева Алла Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», проф. каф. гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: allapogozheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3983-0522

Alla V. Pogozheva – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: allapogozheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3983-0522

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай

З.А. Невозинская^{1,2}, А.Л. Пирузян³, И.М. Корсунская^{✉3}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

✉ marykor@bk.ru

Аннотация

Фотодерматиты, вызванные применением лекарственных препаратов, являются важной и актуальной проблемой в практике врачей. Это связано с тем, что вызывать развитие фотодерматитов может целый ряд широко используемых в медицине лекарственных средств – антибиотики и сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты, противоопухолевые препараты, диуретики, гипотензивные и антиаритмические препараты, антидиабетические и психиатрические средства, третиноин и изотретиноин, а также некоторые другие. Фотодерматиты, вызванные применением лекарственных средств, протекают по типу фототоксических реакций. Лекарственные вещества в данной ситуации в коже могут играть роль фотосенсибилизатора. Патомеханизм развития фототоксических реакций основан на накоплении в коже вещества, которое обладает свойствами фотосенсибилизатора, и одновременного воздействия на кожу солнечного излучения. Фотосенсибилизатор, повышая чувствительность кожи к видимой или ультрафиолетовой части спектра, приводит к развитию высыпаний. В своей статье мы описали случай 64-летнего пациента, у которого развился фотодерматит на фоне длительного приема амиодарона.

Ключевые слова: фотодерматит, фототоксические реакции, амиодарон.

Для цитирования: Невозинская З.А., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 80–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200267

Clinical Case

Skin reactions to cardiac drugs: a clinical case

Zofia A. Nevozinskaia^{1,2}, Anastas L. Piruzian³, Irina M. Korsunskaja^{✉3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

✉ marykor@bk.ru

Abstract

Drug-induced photodermatitis is an important problem in a doctor's practice. This is due to the fact that a number of drugs widely used in medicine can cause the development of photodermatitis - antibiotics and sulfonamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antineoplastic drugs, diuretics, antihypertensive and antiarrhythmic drugs, antidiabetic and psychiatric drugs, tretinoin and isotretinoin, as well as some others. Drug-induced photodermatitis proceeds as phototoxic reactions. In this situation, medicinal substances in the skin can act as a photosensitizer. The pathological mechanism of development of phototoxic reactions involves both an accumulation in the skin of a substance that possess effect of a photosensitizer and the simultaneous effect of solar radiation on the skin. The photosensitizer causes rashes by increasing skin sensitivity to visible or ultraviolet part of the spectrum. This article describes the case of a 64-year-old patient who developed photodermatitis while taking amiodarone for a long time.

Key words: photodermatitis, phototoxic reactions, amiodarone.

For citation: Nevozinskaia Z.A., Piruzian A.L., Korsunskaja I.M. Skin reactions to cardiac drugs: a clinical case. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 80–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200267

Весенне-летний период все чаще на прием к врачу-дерматологу обращаются пациенты с заболеваниями, в развитии которых важная роль отводится солнечному облучению: солнечная крапивница, световая оспа, дерматиты, вызванные контактом с растениями, и др. Группа кожных заболеваний, в патогенезе которых большое значение отводится солнечному облучению, называется фотодерматитами. Одним из примеров такого дерматита может выступать фотодерматит, вызванный приемом лекарственных средств.

Фотодерматозы, вызванные приемом лекарств, можно разделить на две категории: фототоксические и фотоаллергические реакции [1, 2]. И то, и другое требует местного или системного сенсibilизатора и воздействия ультрафиолетового излучения (УФИ), но механизмы, посредством которых эти процессы вызывают дерматит, отличаются [3, 4]. Воздействие спектра УФИ приводит к образованию свободных радикалов (фототоксическая реакция) или превращает структуру лекарственного средства в форму, вызывающую иммунный ответ (фотоаллергическая реакция). Оба типа реакций связаны с наличием в организме химического вещества (фотосенсибилизатора), который способен повышать чувствительность кожи к УФИ. Свойствами фотосенсибилизаторов обладает ряд лекарственных препаратов: антибиотики, нестероидные противовоспалительные пре-

параты, диуретики, нейролептики, ретиноиды, антиаритмические препараты [5–7]. Диагноз основывается на факте приема препарата, характере высыпаний и воздействия солнечных лучей на кожные покровы [8].

Дерматологические осложнения на фоне приема кардиологических препаратов встречаются часто. Так, заболеваемость в популяции пациентов при длительном применении антиаритмического препарата амиодарон достигает почти 75% по разным данным [9]. Амиодарон используется врачами более 50 лет и часто является единственным препаратом выбора. Показаниями к применению препарата являются желудочковые аритмии, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, наджелудочковые пароксизмальные тахикардии, мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) и трепетание предсердий, а также лечение нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями функции левого желудочка.

Основными изменениями кожи, вызванными амиодароном, являются фототоксические реакции и гиперпигментация. В специальной литературе встречается много статей, в которых описывается развитие кожных высыпаний, которые развиваются на фоне приема амиодарона. Так, V. Vongard и соавт. (2006 г.) описали 98 случаев развития характерной гиперпигментации у пациентов, получавших

Клиническая картина фотодерматита, развившегося на фоне приема препарата амиодарон.



длительное время амиодарон [10]. В исследовании, проведенном с марта 1994 по апрель 1997 г., А. Аммоу и соавт. (2008 г.) описали случай 64-летнего мужчины с III фототипом кожи, который жаловался на появление гиперпигментации серовато-голубого цвета на коже, медленно развивающейся на фоне инсоляции. При этом больной принимал амиодарон в течение 4 лет (кумулятивная доза 277 г). Субъективные ощущения отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что гиперпигментация на фоне приема амиодарона развивается в связи с накоплением в коже амиодарона [11]. S. Yones и соавт. (2005 г.) также описали случай пациентки, у которой на фоне приема амиодарона развились фотосенсибилизация кожи и высыпания серовато-синеватого цвета на коже. После отмены препарата кожная симптоматика медленно редуцировалась (в течение 2 лет) [12]. Также N. Shah и соавт. в 2004 г. описали случай развития фотодерматита в периоральной области у 74-летнего европейца, принимавшего амиодарон [13]. После отмены препарата и замены его на другой антиаритмический препарат высыпания в периоральной области начали медленно разрешаться.

Клиническая картина фотодерматита, вызываемого амиодароном, представлена очагами гиперпигментации голубовато-серого цвета на открытых участках кожного покрова, чаще всего на коже лица. Субъективные ощущения обычно отсутствуют. Изменения кожи обычно происходят после по крайней мере 4 мес терапии и при минимальной кумулятивной дозе, которая составляет 40 г [14]. Очаги имеют типичный эритематозный или экзематозный вид, возникают на участках, подверженных воздействию солнечного света, обычно на руках, лице и шее, могут сопровождаться зудом. Высыпания менее заметны на подбородке, нижней губе и за ушами [8]. Симптомы начинаются через несколько минут после воздействия солнечного света, продолжаются до 24 ч и обычно проходят примерно через 48 ч,

но в некоторых случаях они сохраняются до 72 ч. Фототоксические и фотоаллергические реакции могут возникнуть даже через несколько месяцев после отмены амиодарона из-за его длительного времени элиминации, которое в среднем занимает 35–40 дней.

Гиперпигментация кожи является еще одним важным побочным эффектом, затрагивающим 4–9% пациентов, принимающих амиодарон [15]. В отличие от фототоксических реакций, которые не зависят от типа кожи, гиперпигментация обычно возникает у пациентов с I фототипом кожи [14]. У этих пациентов длительная терапия амиодароном приводит к характерным сине-серым обесцвечиваниям, расположенным в основном на лице, ушах и ладонях рук.

Гиперпигментация обычно происходит через 20 мес в режиме лечения амиодароном, а иногда и после более длительных периодов времени [16]. Дозы применяемого препарата выше у пациентов с гиперпигментацией (400–800 мг/сут) по сравнению с пациентами, у которых наблюдается только фототоксическая реакция. Минимальная накопленная доза составляет около 160 г [14]. Изменения имеют сине-серое окрашивание, но у 10% пациентов происходит желто-коричневая пигментация. Прекращение приема препарата обычно вызывает постепенное уменьшение симптомов [17]. Полная ремиссия обычно достигается через несколько месяцев или даже несколько лет, что является следствием медленного выведения амиодарона и его метаболитов из тканей.

Дифференцировать фотодерматит, вызванный приемом лекарственного препарата, необходимо с токсидермией, простым и аллергическим контактным дерматитом, солнечным дерматитом, а также дискоидной красной волчанкой. Основой терапии являются отмена препарата и восстановление липидных слоев кожи. Также назначаются местный глюкокортикостероид средней силы и интенсивное солнцезащитное средство (SPF 50+) [8].

Клинический случай. К нам обратился 64-летний пациент с жалобами на высыпания на лице. Субъективные ощущения отсутствовали. Со слов больного, высыпания появились в начале лета и усиливались с течением времени, пациент же рассматривал их как загар. Однако в осенние месяцы цвет высыпаний не изменился, в связи с чем больной обратился на прием к врачу-дерматологу. Среди сопутствующих заболеваний отмечались гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия. При сборе анамнеза обратил на себя внимание тот факт, что пациент принимает Кордарон (амиодарон 600 мг) по поводу мерцательной аритмии около 2 лет.

При осмотре на коже лица имеются пятна голубовато-серого цвета с нечеткой границей (см. рисунок). Очаги локализованы в области лба, щек и носа. В области подбородка, губ и височных областях высыпания были менее выражены. Субъективные жалобы отсутствовали.

Пациенту рекомендовано обратиться к кардиологу для коррекции терапии. Также назначены депигментирующий крем и солнцезащитное средство при выходе на открытые пространства. Повторная консультация назначена через 3 мес после коррекции кардиологической терапии.

Проблема фотодерматозов становится особенно актуальной в весенне-летний период, в частности у пациентов старшей возрастной группы. Фотореакции на лекарственные препараты весьма распространены, и кардиологические препараты не являются исключением. Осложнения длительной терапии амиодароном вынуждают лечащего врача информировать пациента обо всех возможных побочных реакциях, методах их предотвращения и необходимости консультации специалиста при появлении симптомов. Любой врач, к которому обратился пациент с повреждениями кожи, вторичными по отношению к амиодарону, должен знать о рисках прекращения лечения, поскольку это

может усугубить степень аритмии и даже привести к внезапной остановке сердца. Сотрудничество между кардиологами и дерматологами, несомненно, обеспечит принятие оптимальных решений для проведения безопасной терапии и уменьшения побочных эффектов лекарственных средств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Wilm A, Berneburg M. Photoallergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 7–12.
2. Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. *Br J Dermatol* 2009; 161 (Suppl. 3): 61–8.
3. Honari G. Photoallergy. *Rev Environ Health*. 2014; 29: 233–42.
4. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 431–43.
5. Ladizinski B, Elpern DJ. Dronaderone-induced phototoxicity. *J Drugs Dermatol* 2013; 12 (8): 946–7.
6. Maoz KB, Dvash S, Brenner S, Brenner S. Amiodarone-induced skin pigmentation and multiple basal-cell carcinomas. *Int J Dermatol* 2009; 48 (12): 1398–400. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03819.x
7. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 (6): 424–31.
8. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011; 34 (10): 821–37. DOI: 10.2165/11592780-000000000-00000
9. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L et al. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2369–72. DOI: 10.12659/MSM.890881
10. Bongard V, Marc D, Philippe V et al. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. *Am J Ther* 2006; 13 (4): 315–9.
11. Ammoury A, Michaud S, Paul C et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol* 2008; 144 (1): 92–6. DOI: 10.1001/archdermatol.2007.25
12. Yones SS, O'Donoghue NB, Palmer RA et al. Persistent severe amiodarone-induced photosensitivity. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30 (5): 500–2.
13. Shah N, Warnakulasuriya S. Amiodarone-induced peri-oral photosensitivity. *J Oral Pathol Med* 2004; 33 (1): 56–8.
14. Rappersberger K, Honigsmann H, Ortel B et al. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 201–9.
15. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298 (11): 1312–22.
16. Ferguson J, Addo HA, Jones S et al. A study of cutaneous photosensitivity induced by amiodarone. *Br J Dermatol* 1985; 113: 537–49.
17. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2 (4): 253–62.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Невозинская Зофия Анатольевна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК, ассистент каф. кожных болезней и косметологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-5913-9635

Пирузян Анастас Львович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 0000-0001-8039-8474

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Zofia A. Nevozinskaia – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-5913-9635

Anastas L. Piruzian – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. ORCID: 0000-0001-8039-8474

Irina M. Korsunskaja – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020

Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. Консенсус экспертов Российского кардиологического общества

А.О. Конради, С.В. Недогода, А.О. Недошивин, Л.Г. Ратова, Р.А. Либис от имени рабочей группы

Рабочая группа: Г.П. Арутюнов, Н.Ю. Боровкова, А.С. Галявич, Ю.И. Гринштейн, Д.В. Дупляков, В. Кашталап, Ю.М. Лопатин, Н.П. Лямина, С.В. Мальчикова, В.П. Михин, Г.И. Нечаева, О.Д. Остроумова, Т.М. Рипп, Г.А. Чумакова, И.И. Шапошник, В.В. Якусевич

Аннотация

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, рамиприл, индапамид.

Для цитирования: Конради А.О., Недогода С.В., Недошивин А.О. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. Консенсус экспертов Российского кардиологического общества. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (10): 83–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200347

Consensus

Modern antihypertensive therapy: the possibilities of unique Russian fixed combination of ramipril and indapamid

A.O. Konradi, S.V. Nedogoda, A.O. Nedoshivin, L.G. Ratova, R.A. Libis on behalf of the working group

Working group: G.P. Arutyunov, N.Iu. Borovkova, A.S. Galiavich, Iu.I. Grinshtein, D.V. Dupliakov, V. Kashtalap, Iu.M. Lopatin, N.P. Liamina, S.V. Mal'chikova, V.P. Mikhin, G.I. Nechaeva, O.D. Ostroumova, T.M. Ripp, G.A. Chumakova, I.I. Shaposhnik, V.V. Yakusevich

Abstract

Key words: Arterial hypertension, fixed combination, ramipril, indapamid.

For citation: Konradi A.O., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O. et al. Modern antihypertensive therapy: the possibilities of unique Russian fixed combination of ramipril and indapamid. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (10): 83–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200347

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на имеющиеся достижения в борьбе с ней, является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у взрослых [1, 2]. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [3]. В Российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько больше (в некоторых регионах она достигает 47%), среди женщин – около 40% [4] и увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [3]. Согласно прогнозу распространенность АГ будет расти во всем мире, и к 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15–20%, достигнув 1,5 млрд [5], что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом факторов риска. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире [1, 2]. Уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связан-

ных с уровнем САД, возникает вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических и геморрагических инсультов [2]. Между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь. Она начинается с относительно низких значений – 110–115 мм рт. ст. для САД и 70–75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД) [6].

Современные требования к антигипертензивной терапии (АГТ) включают в себя снижение АД до целевого уровня, обеспечение протективного действия на органы-мишени и уменьшение числа сердечно-сосудистых (СС)-событий, что достигается воздействием на ряд нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновую – РААС, симпатoadреналовую систему и т.д.), ответственных за развитие органных нарушений [6]. К числу основных 5 классов антигипертензивных препаратов (АГП) относятся: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторы (β -АБ), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция – АК) и диуретики (тиазидные – гидрохлоротиазид – ГХТ и тиазидоподобные – хлорталидон и индапамид). Од-

нако многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов с АГ, большинству лиц для контроля АД требуется комбинация как минимум из 2 препаратов. Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация 2 препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозировки одного препарата. Еще одно преимущество комбинированной терапии – возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что может лежать в основе более выраженного снижения АД и лучшей переносимости лечения. Комбинированная терапия позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК, дигидропиридиновый АК + β -АБ, АК + диуретик, β -АБ + диуретик. У 15–20% пациентов контроль АД может быть не достигнут при использовании 3 препаратов. В этом случае используется комбинация из 4 и более АГП. Блокаторы РААС – ИАПФ и БРА являются наиболее часто используемыми классами АГП, обладающими сходной эффективностью в отношении СС-осложнений (ССО) и смертности как по сравнению друг с другом, так и по сравнению с другими классами АГТ [7–10], и именно эти препараты назначаются в составе комбинированной терапии у большинства больных АГ [6].

Место рамиприла у пациентов с АГ

ИАПФ являются эффективными препаратами для лечения пациентов с АГ, снижают заболеваемость и смертность от СС-событий у пациентов с АГ. Однако не все ИАПФ одинаково эффективно контролируют АД и улучшают прогноз у пациентов с АГ. ИАПФ, как и многие другие классы препаратов, применяемые для лечения пациентов с АГ, при одинаковом механизме действия различаются по фармакодинамическим и фармакокинетическим параметрам. Это обуславливает различия клинических эффектов при их применении. Наличие класс-эффекта у ИАПФ можно предположить, так как эффекты ИАПФ обусловлены влиянием на РААС в виде подавления превращения ангиотензина I в ангиотензин II за счет действия на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), что сопровождается уменьшением вазоконстрикции, активности симпатической нервной системы и выраженности трофических эффектов ангиотензина II на сердце и сосуды [11], и подавления деградации брадикинина, обладающего вазодилатирующими свойствами. Однако наличие класс-эффекта по всем клинически важным характеристикам не подтверждается РКИ.

Среди ИАПФ можно выделить рамиприл, который обладает превосходящими терапевтическими качествами по сравнению с большинством других доступных ИАПФ [12–17]. Рамиприл содержит в своем составе карбоксильную группу. Это длительно действующее липофильное пролекарство, которое в печени превращается в активно действующее вещество рамиприлат. По способности блокировать активность АПФ в плазме крови рамиприл может считаться одним из наиболее мощных ИАПФ [18]. Все ИАПФ влияют на активность АПФ плазмы крови, но рамиприл относят к немногочисленной группе ИАПФ, которые способны подавлять активность тканевого АПФ у человека [19–21].

Рамиприл – длительно действующее липофильное пролекарство, он достигает максимальной концентрации в крови примерно через 1–2 ч, рамиприлат – через 2–4 ч после приема, время полувыведения из плазмы составляет 5 и 13–17 ч [18] соответственно, тканевого рамиприлата – более 50 ч, поэтому продолжительность его действия при однократном приеме 24 ч [18, 22, 23]. Биодоступность ра-

миприла равна 44–66% и не зависит от сопутствующего приема пищи, хотя скорость абсорбции при этом снижается [22, 24, 25]. После абсорбции рамиприл подвергается довольно выраженному метаболизму первого прохождения в печени, в результате которого образуются как активные, так и неактивные его метаболиты. За счет расщепления эфирной группы (в основном осуществляется в печени) происходит превращение рамиприла в его активный двухосновный метаболит рамиприлат. Способность активного метаболита рамиприлата к подавлению активности АПФ в 6 раз превышает такую же самого рамиприла. Рамиприл имеет как печеночный (60%), так и почечный (40%) пути выведения, что дополнительно увеличивает безопасность лечения пациентов, имеющих нарушения работы печени и/или почек. При приеме рамиприла 1 раз в сутки устойчивая концентрация рамиприлата в плазме крови достигается после приема 4-й дозы и не меняется в дальнейшем [26].

Клиническая эффективность применения рамиприла при АГ подтверждена многочисленными РКИ. Прием рамиприла в виде монотерапии в дозе 2,5–10 мг/сут приводил к эффективному снижению как САД, так и ДАД, а также достижению желаемого уровня АД у 50–70% больных [24, 27–29]. В тех случаях, когда монотерапия рамиприлом не приводила к достаточному снижению АД, антигипертензивный эффект можно значительно увеличить за счет сочетанного приема с диуретиками или другими АГТ [30–33]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют об эффективности применения рамиприла для уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Применение рамиприла по сравнению с плацебо в течение 4 лет у 506 больных с высоким риском осложнений ССЗ, но в отсутствие высокого уровня АД в среднем приводило к уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на $2,02 \pm 2,25$ г/м² ($p=0,02$) [34]. Использование рамиприла в дозе 2,5–20,0 мг/сут в течение 3 мес после острого инфаркта миокарда (ОИМ) вело к выраженному уменьшению индекса ММЛЖ с 90 ± 25 до 77 ± 21 г/м² ($p<0,0005$) [35]. Прием рамиприла по 5 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 6 мес в исследовании, включавшем 38 больных СД 2-го типа с нормальным уровнем АД в отсутствие альбуминурии и ГМЛЖ, приводил к статистически значимому снижению ММЛЖ на $11,9$ г/м² при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,7 до $23,1$ г/м² ($p=0,037$). Причем ММЛЖ уменьшалась независимо от снижения уровня АД [36].

Эффективность лечения рамиприлом доказана у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и/или инфарктом миокарда (ИМ). В исследовании HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy), включавшем 352 больных с передним ОИМ, сравнивали безопасность и эффективность раннего (в течение 1–14 сут от начала симптомов ОИМ) и отсроченного (в течение 14–90 сут от начала симптомов ОИМ) начала применения рамиприла для предупреждения отрицательной динамики показателей площади левого желудочка (ЛЖ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ, оцениваемых с помощью эхокардиографии в полной (по 10 мг/сут) и низкой дозировке рамиприла (по 0,625 мг/сут). Установлено, что в отличие от отсроченного начала приема рамиприла раннее начало его применения при ОИМ приводит к уменьшению ремоделирования ЛЖ и увеличению ФВ ЛЖ [37].

Известно, что развитие СН при ОИМ следует считать неблагоприятным прогностическим фактором даже в тех случаях, если признаки СН проходят в течение 24 ч. Влияние приема рамиприла в такой ситуации изучали в многоцентровом РКИ AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), включавшем 2006 больных с признаками СН после развития ОИМ. На 3–10-е сутки от начала симптомов ОИМ больных распределяли в группы приема рамиприла или плацебо. Прием рамиприла начинали с дозы 1,25 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением до 5 мг 2 раза в сутки. В группе

рамприпра отмечалось статистически значимое снижение относительного риска (ОР) смерти на 27% (ОР 0,73 при 95% ДИ от 11 до 40%; $p=0,002$) и частоты развития других неблагоприятных клинических исходов [38]. Возможность длительного сохранения достигнутого эффекта применения рамприпра, отмеченная в исследовании AIRE, доказана в наблюдательном исследовании AIREX (AIRE Extension) [39], в которое включены 603 участника основного исследования AIRE, наблюдавшиеся дополнительно еще в течение 3 лет.

В исследовании APRES (Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study) [40] изучали эффективность применения рамприпра по сравнению с плацебо у больных, у которых выполнялась реваскуляризация миокарда, что чрезвычайно актуально в настоящее время. В исследование включены 159 больных с ФВ ЛЖ от 30 до 50% после коронарного шунтирования или ангиопластики коронарных артерий. Применение рамприпра приводило к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя смертности от заболевания сердца, частоты развития ОИМ или развития клинических признаков СН на 58% (при 95% ДИ от 7 до 80%; $p=0,031$). Причем эффективность применения рамприпра оставалась статистически значимой как у больных с ФВ ниже 40%, так и выше этого уровня, а также независимо от типа выполняемого вмешательства.

Рампририл (исследование HOPE, более 9 тыс. пациентов высокого и очень высокого риска) и периндоприл (исследование EUROPA) являются единственными ИАПФ, для которых доказана способность профилактики СС-событий и снижения СС-смертности у пациентов с высоким СС-риском. Исходно средний уровень АД при включении пациентов в исследование HOPE составил $139 \pm 20 / 79 \pm 11$ мм рт. ст. и соответствовал высокому нормальному АД. В группе рамприпра АД в анамнезе отмечалась у 47,6% больных. Через 4 года после завершения включения больных исследование прекращено на 2 года раньше запланированного срока, поскольку при повторном проведении анализа промежуточных результатов выявлены статистически значимые преимущества применения рамприпра по сравнению с плацебо.

На фоне использования рамприпра наблюдалось достоверное снижение неблагоприятных клинических исходов: ИМ, инсульт или смерть от осложнений ССЗ на 22%, всех случаев инсульта – на 32%, фатального инсульта – на 61%, общей смертности – на 17%, смертности от ССЗ – на 25%, смертности от ИМ – на 20%. Положительное влияние лечения рамприлом на риск развития ССО не зависел от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД), АГ, заболеваний почек; пола и возраста. Лечение рамприлом эффективно у пациентов с ИБС или перенесенным ОИМ. Следует отметить, что применение рамприпра по сравнению с плацебо приводило к снижению частоты развития новых случаев СД. Таким образом, результаты исследования HOPE впервые свидетельствовали о том, что применение ИАПФ рамприпра по сравнению с плацебо снижает смертность от осложнений ССЗ, частоту развития ОИМ и инсульта у больных с высоким риском развития ССО и смерти от них [41].

Результаты исследования HOPE, доказавшие положительное влияние рамприпра на прогноз у больных с ССЗ, в последующем подтверждены данными, полученными в ходе применения других ИАПФ. В частности, результаты исследования EUROPA [42] свидетельствовали о том, что при стабильном течении ИБС без признаков СН прием периндоприла в дозе 8 мг/сут приводил к статистически значимому снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель (смертность от ССЗ, частота развития несмертельного ОИМ или остановка кровообращения с успешной

реанимацией), на 20%. В исследованиях HOPE и EUROPA отмечалось примерно одинаковое снижение ОР развития ИМ на 20 и 22% соответственно. Несмотря на почти одинаковое уменьшение ОР развития клинических исходов, снижение абсолютного риска стало более выраженным в исследовании HOPE по сравнению с исследованием EUROPA. Для значимых клинических исходов снижение абсолютного риска равно 3,8 и 2,0% соответственно, а для ОИМ – 2,4 и 1,4%. Таким образом, число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, рассчитанный для основного показателя в исследованиях HOPE и EUROPA, равно 26 и 50, а для ИМ – 42 и 71. Иными словами, для предотвращения развития 1 неблагоприятного клинического исхода необходимо лечить рамприлом почти в 2 раза меньшее число больных, чем периндоприлом.

После публикации результатов исследования HOPE существенно изменилась тактика применения ИАПФ. В частности, в Канаде в провинции Онтарио частота применения рамприпра возросла более чем на 400% [43]. К сожалению, в России значимого увеличения частоты назначения рамприпра не произошло, и врачи продолжают назначать другие ИАПФ (например, лизиноприл или эналаприл), не имеющие доказательств эффективности у пациентов высокого риска.

Экономическая эффективность применения рамприпра доказана у больных с низким, средним и высоким СС-риском [44]. Анализ основывался на информации о стоимости лечения больных в Великобритании и результатах исследования HOPE, исходя из данных которого предполагаемый риск смерти в течение 1 года в группах низкого, среднего и высокого риска достигал 1,00; 2,44 и 4,50% соответственно. Экономическую эффективность оценивали по стоимости 1 года спасенной жизни при использовании рамприпра в течение 5 лет. Результаты анализа свидетельствовали о том, что стоимость 1 года спасенной жизни при лечении рамприлом в течение 5 лет в группах низкого, среднего и высокого риска составила 36 тыс., 13 600 и 4 тыс. фунтов соответственно, а в течение 20 лет терапии – 5300, 1900 и 100 фунтов соответственно, что свидетельствовало о высокой экономической эффективности применения рамприпра у больных с разным риском смерти от ССО. Такая стоимость 1 года спасенной жизни по современным критериям считается экономически высокоэффективной. Экономическая эффективность рамприпра у лиц, имеющих средний риск развития осложнений ССЗ, сопоставима с таковой статинов [44]. Результаты еще одного анализа [45], основанного на данных о применении рамприпра в течение 4 лет у 9 тыс. больных с высоким риском развития ССО, но ФВ ЛЖ более 40%, свидетельствовали о снижении общих расходов на лечение за счет терапии, которое достигало 871 тыс. дол. США. Иными словами, тактика лечения, основанная на применении рамприпра у таких больных, позволяла экономить общие расходы на лечение. Результаты фармакоэкономического анализа, основанного на результатах исследования AIRE, также свидетельствовали о высокой экономической эффективности применения рамприпра у больных с ОИМ и признаками СН [46], стоимость 1 спасенной жизни за счет применения рамприпра через 1; 2 и 3,8 года составила 4290, 2358 и 1837 дол. США соответственно, что говорит об очень высокой экономической эффективности.

Среди всех ИАПФ рампририл имеет наибольшую доказательную базу. Лечение рамприлом приводит к значимому гипотензивному эффекту у больных АГ. Эффективность применения рамприпра подтверждена у больных, находящихся на разных этапах развития СС- и сердечно-почечного континуума. Рампририл единственный ИАПФ, для ко-

торого в ходе выполнения крупного РКИ доказана возможность увеличения числа больных с нарушенной толерантностью к углеводам, достигших нормального уровня глюкозы в крови. Следует особенно отметить высокую эффективность применения рамиприла для снижения риска инсульта, причем этот эффект рамиприла более выражен, чем у других ИАПФ. Эффективность применения рамиприла, выявленная в РКИ, подтверждена и при длительном наблюдении за участниками этих исследований, при открытом приеме рамиприла. Лечение рамиприлом пациентов с АГ во многих случаях оказывается не только эффективным, но и экономически выгодным.

Место индапамида у пациентов с АГ

Диуретики оставались самыми популярными препаратами для лечения гипертонии более 30 лет, начиная с момента их клинического использования в 1957 г. [47]. Диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект и остаются краеугольным камнем АГТ. Их эффективность в предотвращении ССО и смертности подтверждена в РКИ и метаанализах [48]. Диуретики более эффективно предотвращают СН, чем другие классы препаратов [8]. В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, хотя их превосходство не подтверждено в РКИ с прямым сравнением. Недавний метаанализ плацебо-контролируемых РКИ показал сходные эффекты трех типов диуретиков на СС-исходы [48]. Таким образом, при отсутствии прямых сравнительных исследований и с учетом того, что ГХТ является компонентом многих фиксированных комбинаций, можно рекомендовать равноценное использование тиазидов, индапамида и хлорталидона [6]. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают уровень сывороточного калия и имеют менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РААС [48, 49]. Они могут способствовать повышению инсулинорезистентности и риска развития СД. Недавно проведенные исследования показали, что снизить негативное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы можно добавлением калийсберегающего диуретика [50]. И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин, а при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин препараты становятся неэффективными. В этом случае в качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики. Однако низкие дозы диуретиков, особенно в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы необходимы для наилучшего соотношения эффективности и безопасности АГТ [6]. Таким образом, диуретики остаются 1-й линией терапии у пациентов с АГ.

Индапамид является тиазидоподобным сульфонамидным диуретиком, специально разработанным для лечения АГ. Его антигипертензивная эффективность доказана в большом числе РКИ как по сравнению с плацебо, так и другими АГП [51–54]. Индапамид в отличие от других диуретиков метаболически нейтрален и не оказывает отрицательного влияния на липидный [55] и углеводный обмен [56]. Индапамид, диуретик со свойствами АК, обладает двойным действием, вследствие чего оказывает как быстрый, так и долговременный антигипертензивный эффект. Быстрый эффект обусловлен натрийуретическим действием, характерным для представителей класса диуретиков. Долговременный антигипертензивный эффект уникален именно для индапамида и характеризуется прямым вазодилатирующим действием за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышения синтеза простагландина E2 в почках и подавления синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора [57]. Индапамид оказывает антигипертензивное действие в дозах, не

обладающих выраженным диуретическим эффектом, а в высоких дозах не влияет на степень снижения АД, несмотря на увеличение диуреза.

Индапамид в дозе 1,5 мг показал сопоставимую антигипертензивную эффективность с ГХТ 25 мг или амлодипином 5 мг [58]. Метаанализ сравнения антигипертензивной эффективности индапамида в дозе 1,5 мг с другими АГП в виде монотерапии у пациентов с АГ показал, что данный препарат более эффективно снижает САД (-22,2 мм рт. ст.) и одинаково эффективно снижает ДАД (-11,7 мм рт. ст.) [59]. Для индапамида доказаны выраженное органопротективное действие и способность снижать СС-риск. Например, индапамид более эффективен, чем эналаприл, в дозировке 20 мг по уменьшению ГМЛЖ [60] и равен эналаприлу в снижении микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД 2-го типа [61]. Индапамид продемонстрировал способность значительно снижать избыточную вариабельность АД [62] и жесткость артерий, уменьшая скорость пульсовой волны и центральное АД [63].

Способность индапамида положительно влиять на жесткие конечные точки продемонстрировали исследования PROGRESS и HYVET. В исследовании PROGRESS индапамид использовался в качестве дополнительной терапии, его добавление к ИАПФ привело к значимому снижению частоты повторных инсультов на 43% по сравнению с приемом плацебо [64]. В исследовании HYVET у больных АГ в возрасте старше 80 лет впервые показана возможность достоверно снизить число смертельных и несмертельных инсультов на 30%, смертельной и несмертельной СН – на 64%, смертельных инсультов – на 39%, общей смертности – на 21% и выраженная тенденция к снижению СС- и некардиальной смертности, смертности от ИБС, хронической СН [65].

В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, несмотря на то, что их превосходство не подтверждено в РКИ с прямым сравнением. Однако в ряде исследований (ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA) убедительно показано, что применение тиазидных диуретиков сопровождается: повышением уровня глюкозы крови, уровня мочевой кислоты, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижением липопротеидов высокой плотности, ухудшением гломерулярной фильтрации, усилением инсулинорезистентности, активацией симпатoadrenalовой системы. Иными словами, имеет место появление или усиление компонентов метаболического синдрома. При этом у подавляющего числа пациентов с АГ и ожирением фиксируется инсулинорезистентность, что приводит к более раннему поражению органов-мишеней, обусловленному гипертензией. Принципиальное отличие между тиазидными диуретиками и индапамидом имеется в отношении развития инсулинорезистентности. Доказано ее усиление при лечении ГХТ, в то время как индапамид отрицательного влияния на инсулинорезистентность не оказывает [66, 67]. Индапамид характеризуется меньшей частотой развития умеренного снижения уровня калия в сыворотке крови, не влияет на метаболизм липидов. Еще один частый побочный эффект при лечении диуретиками – это повышение уровня мочевой кислоты (гипеурикемия). Данные о влиянии индапамида на уровень мочевой кислоты сильно варьируют. В нескольких исследованиях зафиксировано даже снижение ее уровня. Но ни в одном из исследований не выявлено ее повышения более чем на 50 мкмоль/л. Поэтому подагра и бессимптомная гиперурикемия – абсолютное противопоказание к назначению ГХТ и хлорталидона и только относительное противопоказание для индапамида [6].

ГХТ является наиболее широко назначаемым диуретиком в комбинации АГП, но в последнее время его использование в качестве препарата первого выбора в составе комби-

Консилар
А4

нированной терапии у пациентов с АГ стало предметом серьезных дискуссий. Фактически индапамид – первый и единственный диуретик, специально предназначенный для лечения АГ с учетом ассоциированных с ней факторов риска, обладает большей метаболической нейтральностью. Индапамид следует считать диуретиком первого выбора для комбинированной терапии АГ.

Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом – обоснованный рекомендациями выбор для пациентов с АГ

Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» 2019 г. всем пациентам с АГ (кроме больных низкого риска с АД < 150/90 мм рт. ст., пациентов 80 лет и старше, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендуют комбинацию АГП, предпочтительно фиксированную комбинацию, для улучшения приверженности терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (ИАПФ или БРА) и диуретик или дигидропиридиновый АК [68–72]. Сложный вопрос выбора между комбинациями блокатора РААС с диуретиком или дигидропиридиновым АК можно решить назначением фиксированной комбинации рамиприла с индапамидом в силу наличия у индапамида прямого вазодилатирующего действия за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, подобного дигидропиридиновым АК. Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом – Консилар-Д24 полностью отвечает требованиям рекомендаций к АГП и позволяет реализовать положительные эффекты двух разных комбинаций – блокатора РААС с диуретиком и блокатора РААС с дигидропиридиновым АК.

Комбинация ИАПФ с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком является наиболее часто назначаемой из всех фиксированных и фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных препаратов. Совместное применение ИАПФ и диуретиков позволяет расширить круг пациентов, достигших целевого уровня АД и повысить эффективность этой комбинации у пациентов с нормо- и гипорениновой формами АГ. ИАПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей за счет стимуляции выработки альдостерона при действии диуретиков, способствуя обратному всасыванию калия, теряемому при назначении диуретиков. Совместное применение ИАПФ и диуретиков способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Снижение доз ИАПФ и диуретика в фиксированной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта и снижением частоты возникновения побочных эффектов.

Консилар-Д24 – это рациональная комбинация АГП – высокоэффективного ИАПФ рамиприла и тиазидоподобного диуретика индапамида. Его отличают:

- близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели рамиприла и индапамида, что особенно важно для фиксированных комбинаций;
- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов лечению;
- взаимное потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму, за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, что приводит к увеличению процента пациентов, достигших целевого уровня АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов за счет особенностей препаратов, входящих в эту комбинацию; возможность использования небольших доз в составе комбинации; взаимной нейтрализации их побочных эффектов;

- метаболическая нейтральность;
- усиление органопротективных свойств и потенцирование в снижении риска серьезных ССО, таких как инсульт, инфаркт, СС- и общая смертность;
- уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость компонентов, выписываемых врачом отдельно; производство препарата российской компанией в Санкт-Петербурге.

Применение фиксированной комбинации рамиприла с индапамидом у пациентов с АГ

Консилар-Д24 – первая отечественная оригинальная фиксированная комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида и ИАПФ рамиприла для лечения пациентов с АГ. К выбору АГП необходимо подходить с особым вниманием. При выборе должно быть учтено множество факторов: демографические характеристики (пол и возраст пациента); наличие поражения органов, обусловленного гипертензией (почек, сердца, головного мозга, сосудов), сопутствующих ССЗ (СН, ИБС, инсульта и т.д.), СД, метаболического синдрома; профилактика конверсии пациента в высокий СС-риск; необходимость специфической профилактики развития СН, ОИМ, инсульта и т.д.

Оба препарата, входящих в состав фиксированной комбинации, продемонстрировали в РКИ хороший антигипертензивный эффект и органопротективные свойства, способны уменьшать ММЛЖ, оказывают нефропротективный эффект, в том числе и у пациентов с СД. Применение как рамиприла, так и индапамида эффективно снижает риск развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, инсульта, СС- и общей смертности. Для рамиприла доказана способность снижать риск развития ИМ, в том числе фатального, внезапной остановки сердца, реваскуляризации, диабетических осложнений. Среди всех ИАПФ рамиприл имеет наибольшую доказательную базу. Эффективность применения рамиприла подтверждена у больных, находящихся на разных этапах развития СС- и сердечно-почечного континуума. Причем высокая эффективность рамиприла выявлена как в исследованиях с изучением частоты развития неблагоприятных клинических исходов, так и в исследованиях с преимущественной оценкой суррогатных критериев (изменение выраженности альбуминурии и ГМЛЖ), у пациентов с ОИМ и СН, имеющих очень высокий риск развития неблагоприятных клинических исходов. Прием рамиприла эффективен для снижения риска осложнений ССЗ у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, включая больных СД 2-го типа. Рамиприл можно считать единственным ИАПФ, для которого в ходе выполнения крупного РКИ доказана возможность увеличения числа больных с нарушенной толерантностью к углеводам, которые достигли нормального уровня глюкозы в крови. Высокая эффективность применения рамиприла в снижении риска инсульта более выражена, чем у других ИАПФ. Сочетание рамиприла с единственным метаболически нейтральным диуретиком, специально предназначенным для лечения АГ, индапамидом, позволяет использовать эту комбинацию у большинства пациентов с АГ, особенно имеющих факторы риска, СД, нуждающихся в активной нефро- и кардиопротекции.

Консилар-Д24 отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения АГ. Консилар-Д24 является первым и единственным на сегодняшний день в России отечественным оригинальным фиксированным комбинированным препаратом, олицетворяющим современный терапевтический подход в лечении больных АГ в полном соответствии с рекомендациями. Консилар-Д24 обеспечивает эффективный контроль АД у большого числа пациентов с АГ при минимальном риске развития побочных эффектов; оказывает выраженное органопротективное действие, снижает риск ССО и смерти от них.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119 (2): 243–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- [Murotseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. the results of ECVD-RF. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (in Russian).]
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 4: 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- [Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014; 13 (4): 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 (in Russian).]
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», 2019. [Clinical recommendations "Arterial hypertension in adults", 2019 (in Russian).]
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000614
- Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005; 23: 2113–18. DOI: 10.1097/01.hjh.0000194114.12228.16
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26: 1282–89. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328306e2e2
- Smith W, Ball SG. Ramipril. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 255–60.
- Unger T, Ganten D, Lang RE. Tissue converting enzyme and cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 10): S75–81. DOI: 10.1097/00005344-198600101-00015
- Zhuo JL, Mendelsohn FA, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT (1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension* 2002; 39 (2 pt 2): 634–38. DOI: 10.1161/hy0202.103417
- Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialogues Cardiovasc Med* 2004; 9 (2): 71–89.
- Morgan T, Anderson A. Clinical efficacy of perindopril in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* (Suppl.) 1992; 19: 61–5. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1992.tb02812.x
- Famsworth A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: target dose prescription in elderly patients. *Age Ageing* 1998; 27 (5): 653–54. DOI: 10.1093/ageing/27.5.653
- Cecconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577 (1–3): 1–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061
- Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part I. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 457–82. DOI: 10.2165/00003088-199834060-00003
- Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, Rangoonwala B. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on human tissue renin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl. 2): S122–124.
- Miyazaki M, Kawamoto T, Okunishi H. Vascular affinity of trandolapril. *Am J Hypertens* 1995; 8 (10 pt 2): 63S–7S. DOI: 10.1016/0895-7061(95)00191-3
- Plosker GL, Sorkin EM. Quinapril: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1994; 48: 227–52. DOI: 10.2165/00003495-199448020-00008
- Package insert. Altace (ramipril). Kansas City, MO: Aventis Pharmaceuticals, July 2001.
- Meisel S, Shamiss A, Rosenthal T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 7–15. DOI: 10.2165/00003088-199426010-00002
- Frampton JE, Peters DH. Ramipril: an updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs* 1995; 49: 440–66. DOI: 10.2165/00003495-199549030-00008
- Van Griensven JM, Schoemaker RC, Cohen AF et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 513–18. DOI: 10.1007/bf00193704
- Altace Pharmacology. www.rxlist.com/cgi/generic/ramipril_cp.htm
- Witte PU, Waller U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59: D115–D120. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90065-8
- Ruddy MC, Mroczek WJ. Comparison of ramipril and enalapril in patients with essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 224–8.
- Lenox-Smith AJ, Street RB, Kendall FD. Comparison of ramipril against atenolol in controlling mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl. 2): S150–52.
- Heidbreder D, Froer KL, Breitstadt A et al. Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension: part 1 – a double-blind, comparative, multicenter study in nonresponders to ramipril monotherapy. *Clin Cardiol* 1992; 15: 904–10. DOI: 10.1002/clc.4960151210
- Scholze J, Breitstadt A, Cairns V et al. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. The East Germany Collaborative Trial Group. *J Hypertens* 1993; 11: 217–21. DOI: 10.1097/00004872-199302000-00015
- Bainbridge AD, Macfadyen RJ, Stark S et al. The antihypertensive efficacy and tolerability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 323–30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb00371.x
- Poisson P, Bauer B, Schueler E, Rangoonwala B. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. *Curr Med Res Opin* 1996; 13: 445–56. DOI: 10.1185/03007999609115225
- Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2200–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.073
- Foster RE, Johnson DB, Barilla F et al. Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136: 269–75. DOI: 10.1053/hj.1998.v136.89405
- Nielsen FS, Sato A, Ali S et al. Beneficial impact of ramipril on left ventricular hypertrophy in normotensive nonalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 804–9. DOI: 10.2337/diacare.21.5.804
- Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute MI: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; 95: 2643–51. DOI: 10.1161/01.cir.95.12.2643
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
- Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE extension (AIREX) study. *Lancet* 1997; 349: 1493–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)04442-5
- Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 881–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00634-8
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J 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: 145–53. DOI: 10.1056/NEJM20001203420301
- The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
- Tu K, Mamdani MM, Jacka RM et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ* 2003; 168 (5): 553–5.
- Malik IS, Bhatia VK, Koerner JS. Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart* 2001; 85: 539–43. DOI: 10.1136/heart.85.5.539
- Carroll CA. Economic impact of ramipril on hospitalization of high-risk cardiovascular patients. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 327–31. DOI: 10.1345/aph.1C125
- Erhardt L, Ball S, Andersson F et al. Cost effectiveness in the treatment of heart failure with ramipril. A Swedish substudy of the AIRE study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Pharmacoeconomics* 1997; 12: 256–66. DOI: 10.2165/00019053-199712020-00016
- Hollander W, Wilkins RW. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of hypertension. *BMQ* 1957; 8: 68–75.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 195–211. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000447
- Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819–24. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7

50. Brown MJ, Williams B, Morant SV et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 136–47. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0
51. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A et al. Long-term effects of indapamide: final results of a 2-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 67–71. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90347-4
52. Chaffman M, Heel RC, Brodgen RN et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984; 28 (3): 189–235. DOI: 10.2165/00003495-198428030-00001
53. Senior R, Imbs JL, Bory M et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl. 6): S106–S110.
54. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996; 77 (6): 17b–9b. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89234-x
55. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996; 77 (6): 12b–6b. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89233-8
56. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med* 1988; 84 (1B): 59–64.
57. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Suppl. 1): 7–12. DOI: 10.2165/00003088-199937001-00002
58. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 343–50. DOI: 10.1097/00004872-200102000-00023
59. Baguet JP, Robitail S, Boyer L et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (2): 131–40. DOI: 10.2165/00129784-200505020-00007
60. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18 (10): 1465–75. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
61. Puij G, Marre M, Kokot F et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2007; 20 (1): 90–7. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.05.018
62. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006; 19 (1): 113–21. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.027
63. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38 (4): 922–6. DOI: 10.1161/hy1001.095774
64. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
65. Bloch MJ, Basile JN. Treating hypertension in the oldest of the old reduces total mortality: results of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (6): 501–3. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.08056.x
66. Fuenmayor NT, Moreira E, de los Rios V et al. Relations between fasting serum insulin, glucose, and dihydroepiandrosterone-sulfate concentrations in obese patients with hypertension: short-term effects of antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30 (4): 523–7. DOI: 10.1097/00005344-199710000-00018
67. Reaven GM, Clinkingbeard C, Jeppesen J et al. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8 (5 Pt 1): 461–6. DOI: 10.1016/0895-7061(95)00055-T
68. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011; 29 (8): 1649–59. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328348345d
69. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (11): e006986. DOI: 10.1161/JAHA.117.006986
70. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59 (6): 1124–31. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167
71. Corrao G, Parodi A, Zambon A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28 (7): 1584–90. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
72. Volpe M, Rump LC, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (10): 649–64. DOI: 10.1007/bf03261919

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

WWW.SCARDIO.RU



29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ

ОСВОБОДИТЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ВАЖНОГО



Ордисс®/Ордисс Н®

- Обладает выраженным антигипертензивным эффектом^{1, 2, 3}
- Удерживает целевое АД дольше ряда других сартанов^{*1, 4}
- Улучшает прогноз АГ^{5, 6}

Кандесартан блокирует АТ1 рецепторы более 36 часов^{**1, 2}

*В сравнении с другими сартанами (валсартан, лозартан, телмисартан). **Удержание АД на кандесартане в течение 36 часов после пропуска дозы, предположительно, связано с блокированием АТ1 рецепторов. 1. Lacourciere Y., Asmar R.A. Comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. Am J Hypertens. 1999; 12 (Pt 1-2): 1181-7. 2. Weisser B., Gerwe M., Braun M., Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. Arzneimittel-forschung 2005; 55 (9): 505-13. 3. Инструкция по медицинскому применению Ордисс®, Ордисс Н®, 4. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N. et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. Blood Pressure, 2013; 22 (Suppl 1): 29-37. 5. Kjeldsen S.E., et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. Journal of Human Hypertension. 2010; 24: 263-273. 6. Lin J.W., Chang C.H., Caffrey J.L. et al. Examining the association of olmesartan and other angiotensin receptor blockers with overall and cause-specific mortality // Hypertension 2014, 63(5): 968-76.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс®

Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Активное вещество: кандесартана цилексетил 8,0 мг/16,0 мг/32,0 мг. Лекарственная форма: таблетки. Показания к применению: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ≤40%) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангио-превращающего фермента (АПФ) или при переносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»). Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата, непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. Способ применения и дозы: препарат Ордисс® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Ордисс® составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление после 4 недель приема препарата Ордисс® в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг/сут (1/2 таблетки по 8 мг). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Рекомендуемая начальная доза препарата Ордисс® составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел «Особые указания»). Полную информацию см. в инструкции по применению. Побочное действие: артериальная гипертензия. Наиболее часто – головокружение/вертиго, головная боль и респираторные инфекции, часто – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. Часто – гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. С осторожностью: гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапанов, цереbroваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, состояние после трансплантации почки, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, первичный гиперальдостеронизм, почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гемодиализ, гиперкалиемия; у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, проведение общей анестезии и хирургических вмешательств (риск развития артериальной гипотензии, вследствие блокады РААС). Полную информацию см. в инструкции по применению. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. CAN-RU-NP-00005

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс Н®

Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Активные вещества: кандесартана цилексетил 16,0 мг/32,0 мг/32,0 мг; гидрохлоротиазид 12,5 мг/12,5 мг/25,0 мг. Лекарственная форма: таблетки. Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Способ применения и дозы: препарат Ордисс Н® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Рекомендуется титрование дозы кандесартана перед переводом пациента с монотерапии гидрохлоротиазидом на терапию препаратом Ордисс Н®. При необходимости пациентов переводят с монотерапии препаратом Ордисс® на терапию препаратом Ордисс Н®. Основной гипотензивный эффект достигается, как правило, в первые 4 недели после начала лечения. Полную информацию см. в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонамида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокальциемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки, детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. Побочное действие: головокружение, гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокальциемия, вертиго, глюкозурия, слабость, респираторные инфекции, повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови. Полную информацию см. в инструкции по применению. С осторожностью: нарушение функции почек (КФ более 30 мл/мин), недостаточность функции печени; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапана; ишемическая болезнь сердца; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК); сахарный диабет, цереbroваскулярные заболевания; острая миопия; закрытоугольная глаукома; системная красная волчанка. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. CAN-RU-NP-00003

Реклама