

CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №1, 2021

VOL. 23, No. 1, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕФРОЛОГИЯ КАРДИОЛОГИЯ

NEPHROLOGY CARDIOLOGY

Почки и COVID-19

■ Подагрическая (уратная) нефропатия

■ Диабетическая нефропатия:
о чем должен помнить кардиолог

■ Гиперурикемия как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек

■ Вопросы терапии артериальной гипертензии

■ Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19

■ Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19

■ Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с COVID-19

■ Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью

■ Липидснижающая терапия в отдельных популяциях пациентов

■ Мультисистемный эффект цитопротекции

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2021, том 23, №1

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,
Москва, Россия

Терещенко 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: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consiliummedicum.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. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературный редактор-корректор:

Марина Витвицкая

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва,
Варшавское ш., д. 28А



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

Editorial Board, Consilium Medicum 2021, Volume 23, No. 1

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, 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: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

consiliummedicum.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. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

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

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary Editor-proofreader:

Marina Vitvitskaya

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, 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)
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Мишушкин 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)
 Литхтерман 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)
 Забилов 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. Ilina, 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)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, 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. Tsylin, 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. Likhтерman, 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

ИНТЕРВЬЮ

Почки и COVID-19 Интервью с Н.Ф. Фроловой	7
	ОБЗОР
Подагрическая (уратная) нефропатия В.В. Фомин	11
	ОБЗОР
Маркеры острого повреждения почек. Перспективы их применения в практической деятельности Е.С. Щелкановцева, О.Ю. Миронова, В.В. Фомин	15
	ОБЗОР
Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог Н.П. Трубицына, Н.В. Зайцева, А.С. Северина	20
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Гиперурикемия как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек О.Ю. Миронова, П.Г. Лакотка, В.В. Фомин	25
	ОБЗОР
Резистентная артериальная гипертензия А.В. Родионов, И.Г. Юдин, В.В. Фомин	28
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ
Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные ответы Д.А. Напалков, А.А. Соколова, А.И. Скрипка	32
	ОБЗОР
Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19 Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов	35
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с COVID-19: опыт одной больницы В.И. Сафарян, К.А. Савостьянов, Д.С. Сизгунов, А.З. Саргсян, П.А. Бирюков	43
	ОБЗОР
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью. Что нового? Какие перспективы? А.Д. Эрлих, Д.В. Рябова	48
	ОБЗОР
Статины в отдельных популяциях пациентов: научные данные и алгоритмы для практикующего врача А.В. Сусеков	52
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Оценка эффективности и приверженности больных с ишемической болезнью сердца лечению комбинированным препаратом ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела: исследование КОБРА Н.В. Ломакин, Л.И. Бурячковская, А.А. Сенечкина, А.Б. Сумароков, Ю.В. Доценко, В.И. Казей	61
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ
Возможности комбинированной липидснижающей терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска (клиническое наблюдение) Д.Ю. Седых, Н.В. Федорова, В.В. Кашталап	70
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ
Клинический случай успешного лечения неконтролируемой артериальной гипертензии препаратом каптоприла у пациента 67 лет Т.В. Павлова, Д.В. Дуляков, С.А. Воронцова, Г.Н. Гусева	74
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Дисфункция миокарда левого желудочка и показатели суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией со старческой астенией Е.С. Фомина, В.С. Никифоров, Е.В. Фролова, Д.А. Решетник	80
	ОБЗОР
Возможности снижения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины (фокус на кандесартан) А.Г. Евдокимова, Р.И. Стрюк, В.В. Евдокимов, А.А. Голикова	84
	ОБЗОР
Мультисистемный эффект цитопротекции В.Н. Ларина	93
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у работающих мужчин молодого и среднего возраста А.А. Кириченко, О.А. Полякова, И.Н. Дубовская	99

Contents

INTERVIEW

Kidneys and COVID-19
Interview with N.F. Frolova

7

REVIEW

Gouty (urate) nephropathy
Victor V. Fomin

11

REVIEW

Biomarkers of acute kidney disease. Potential application in practice
Ekaterina S. Schelkanovtseva, Olga Iu. Mironova, Viktor V. Fomin

15

REVIEW

Diabetic nephropathy: what should cardiologist remember
Natalia P. Trubitsyna, Natalia V. Zaitseva, Anastasia S. Severina

20

ORIGINAL ARTICLE

Hyperuricemia as a risk factor of contrast-induced acute kidney injury
Olga Iu. Mironova, Polina G. Lakotka, Viktor V. Fomin

25

REVIEW

Resistant arterial hypertension
Anton V. Rodionov, Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin

28

BEST PRACTICE

Features of the management of patients with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic: current questions and possible answers
Dmitry A. Napalkov, Anastasiya A. Sokolova, Alena I. Skripka

32

REVIEW

Hemostasis disorders, thrombosis, antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19
Tatiana M. Reshetnyak, Fariza A. Chel'dieva, Aleksandr M. Lila, Evgenii L. Nasonov

35

ORIGINAL ARTICLE

Acute ST-segment elevation myocardial infarction in COVID-19 patients: a single hospital experience
Vakhtang I. Safaryan, Kirill A. Savostyanov, Dmitry S. Sizgunov, Artur Z. Sargsyan, Petr A. Birukov

43

REVIEW

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure. What's new? What are the prospects?
Alexey D. Erlikh, Dar'ia V. Riabova

48

REVIEW

Statins in certain patient populations: scientific evidence and algorithms for practicing physicians
Andrey V. Susekov

52

ORIGINAL ARTICLE

Use of combination pills with acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary artery disease. Efficacy and assessment of adherence to treatment: Kobra Study
Nikita V. Lomakin, Liudmila I. Buryachkovskaya, Anastasya A. Senichkina, Alexander B. Sumarokov, Ulyia V. Docenko, Vasily I. Kazey

61

BEST PRACTICE

Possibilities of combination lipid-lowering therapy in a patient with very high cardiovascular risk (clinical case)
Daria Yu. Sedykh, Natalia V. Fedorova, Vasily V. Kashtalap

70

BEST PRACTICE

Clinical case of a successful treatment of uncontrolled arterial hypertension in a 67-year-old patient with captopril
Tatiana V. Pavlova, Dmitrii V. Dupliakov, Sofiia A. Vorontsova, Galina N. Guseva

74

ORIGINAL ARTICLE

Left ventricular myocardial dysfunction and parameters of ambulatory blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension and frailty
Elena S. Fomina, Viktor S. Nikiforov, Elena V. Frolova, Dmitrii A. Reshetnik

80

REVIEW

Reducing the risk of chronic heart failure development in patients with arterial hypertension from the position of evidence medicine (focus on candesartan)
Anna G. Evdokimova, Raisa I. Stryuk, Vladimir V. Evdokimov, Anna A. Golikova

84

REVIEW

Multisystem effect of cytoprotection
Vera N. Larina

93

ORIGINAL ARTICLE

Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged working men
Andrey A. Kirichenko, Olga A. Polyakova, Irina N. Dubovskaia

99

Почки и COVID-19

Для цитирования: Почки и COVID-19. Интервью с Н.Ф. Фроловой. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 7–10. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200781

Interview

Kidneys and COVID-19

For citation: Kidneys and COVID-19. Interview with N.F. Frolova. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 7–10. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200781



Интервью с кандидатом медицинских наук, врачом-нефрологом высшей квалификационной категории, заместителем главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы **Надией Фяатовной Фроловой**.

– Надия Фяатовна, пожалуйста, расскажите о нефрологическом центре, в котором Вы работаете. В чем состоит необходимость существования отдельной крупной структуры, оказывающей нефрологическую помощь?

– Нефрологический центр при ГКБ №52 – крупнейший нефрологический центр города, который включает в себя консультативно-диагностическое нефрологическое отделение, несколько стационарных отделений, в том числе отделения патологии трансплантированной почки, отделение классической общей нефрологии, где проводится верификация почечного поражения, инициируется заместительная почечная терапия (ЗПТ), программного гемодиализа, перитонеального диализа, реанимации для пациентов с нефрологической патологией.

Пациенты с почечной патологией – это довольно сложный пул больных, и, хотя нефрология до сих пор многими врачами и в нашей стране, и за рубежом рассматривается как часть общей терапии, далеко не каждый терапевт возьмет на себя смелость лечить нефрологического пациента. В последние примерно 10 лет никакая больница не обходится без консультанта-нефролога, если нет нефрологического отделения. Рост значимости нефрологии связан с новыми возможностями диагностики и терапии, которые появились за последние годы, в том числе в рамках самой нефрологии. Так, раньше больные сахарным диабетом (СД) часто не доживали до терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), а если доживали, то сталкивались с нежеланием диализных врачей инициировать процедуру такому больному. Сейчас благодаря современным возможностям терапии СД пациенты с этим заболеванием живут долго, они доживают до своей ПН. У нефрологов же, с другой стороны, появились возможности и навыки, позволяющие проводить программный диализ таким пациентам и готовить их к аллотрансплантации почки (АТП), которая является лучшим методом ЗПТ, особенно у пациентов с СД 1-го типа. Значительно расширился спектр лекарств, помогающих пациентам с заболеваниями сердца – ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, длительность их жизни растет, пациенты также могут дожить до хронической болезни почек (ХБП), даже до ее терминальной стадии. Мы таких больных видим все чаще и чаще, в том числе и пациентов очень пожилых – 85+ лет, которым проводится стентирование коронарных артерий по причине острых состояний, что на фоне существующей ХБП может усугубить течение ПН вплоть до диализзотребной стадии. Нефрологи инициируют ЗПТ, и пациенты продолжают жить. Нефрологи и онкологи научились совместно и эффективно помогать пациентам с онкологиче-

скими заболеваниями. Раньше высокие цифры креатинина в сыворотке, сама по себе причина этого проявления недостаточности функции почек в виде ХБП являлись противопоказанием к химиотерапии у онкологических больных. Сейчас в такой ситуации пациентам проводится заместительная терапия; онкологи имеют возможность лечить этих пациентов химиопрепаратами, бороться с раком, а мы в свою очередь помогаем почкам и пациенту получить эту терапию.

Таким образом, возможности и значимость нефрологии выросли, при этом значительно выросла доступность диализа. Это хорошо видно на примере Москвы. Раньше у нас было только 5 диализных центров при стационарах, и проезд пациентов на процедуру с учетом московского автомобильного трафика и больших расстояний сопровождался значительными сложностями. Теперь почти в каждом районе города работают диализные центры. Более того, пациенты могут выбирать диализный центр, наиболее близкий к их месту жительства, выполняется четкая маршрутизация. С повышением доступности программного диализа растет продолжительность жизни пациентов.

Нужно отметить, что все заболевания, которые протекают с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, сопровождаются почечным процессом, рано или поздно трансформирующимся в ХБП. По данным зарубежных источников, в мире каждый 9-й человек страдает ХБП. У нас эта патология, это состояние, к сожалению, у многих пациентов вовремя не выявляется. Почечная патология часто молчалива: только лабораторный контроль может выявить отклонения, которые необходимо правильно оттрактовать и направить пациента к нефрологу. По российским данным, соответствующий диагноз поставлен только 30–40% пациентов, страдающих ХБП. Некоторое время назад под руководством моего руководителя, главного внештатного специалиста-нефролога Департамента здравоохранения г. Москвы О.Н. Котенко, организовано исследование, целью которого было в рамках одного округа Москвы выявить больных с ХБП, уточнить распространенность этого состояния. Проводился биохимический скрининг, уточнялся уровень креатинина у жителей с диабетом, гипертонией, другими хроническими заболеваниями. Оказалось, что большая часть людей просто не знали о том, что у них есть нарушение функций почек.

– Повлияла ли пандемия на работу центра?

– Да, конечно. С марта 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 произведена реорганизация нашей работы, нефрологический стационар работал только с пациентами, страдающими ХБП и заболевшими COVID-19. По сути наш стационар стал ковидным госпиталем для нефрологических больных. Определенный возврат к традиционному режиму работы произошел за последние недели, мы снова начали оказывать амбулаторную и стационарную помощь вне зависимости от инфицированности больного новым коронавирусом SARS-CoV-2.

– Расскажите, пожалуйста, как оказывалась помощь пациентам в этот период. Что пришлось изменить, в чем заключались трудности? На что вы опирались, выбирая те или иные опции лечения?

– Так же, как и все, в начале пандемии мы не имели ясной картины того, что собой представляет COVID-19, как протекает заболевание, как его лечить, каковы его последствия. Помимо множества организационных вопросов перед нами стояли 2 глобальные проблемы, которые предстояло решить: первая – маршрутизация и изоляция пациентов, вторая – выработка тактики лечения, поиск и выбор препаратов, подбор их доз.

Наш нефрологический центр оказывает помощь десяткам тысячам пациентам с ХБП, более 3 тыс. пациентам после АТП, более 4 тыс. пациентам, получающим ЗПТ. Необходимо было перестроить работу так, чтобы пациенты не остались без помощи, а также не подвергались дополнительной опасности.

Спустя 1 год после начала пандемии мы делим этот период на 3 этапа. Первый – первые месяцы пандемии, март-май, на который пришлось основные организационные перестройки. В стране был объявлен карантин, жители так или иначе выполняли предписания по изоляции. Мы также начали перестраивать свою работу. Осуществился максимальный перевод на дистанционные консультации порядка 60 тыс. больных, рецепты для амбулаторных пациентов выдавали на более длительный срок, ввели ограничения индукционной терапии, часть пациентов перевели с программного гемодиализа (ПГД) на перитонеальный – для соблюдения изоляции. Крайне болезненным данный период был как для пациентов, которые не могли привычно получить помощь в нашем стационаре, – все 240 пациентов, получающих годами, десятилетиями лечение гемодиализом в нашем центре, за 2 сут были распределены в другие лечебно-профилактические учреждения, чтобы мы могли начать принимать больных, инфицированных SARS-CoV-2, – так и для врачей, которые многие годы лечили нефриты и вдруг должны были превратиться в инфекционистов и работать сутками, терять пациентов, которых знали многие годы и спасли от не менее серьезных системных патологий, а теперь этих людей уносил неизведанный до сегодняшнего момента вирус.

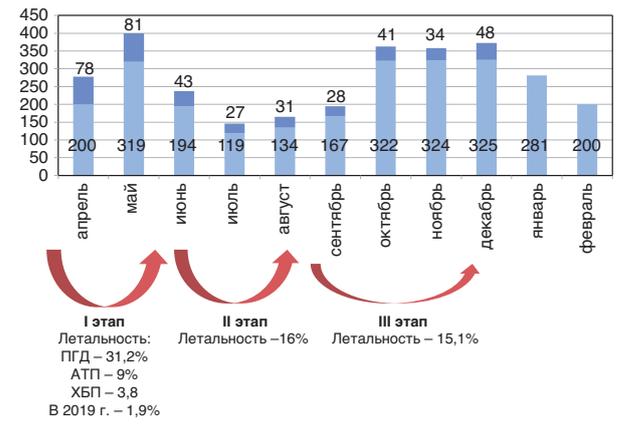
Изоляция в профилактике COVID-19 – ведущая мера, при этом пациенты, нуждающиеся в ЗПТ и наиболее подверженные инфицированию коронавирусной инфекцией, не могут соблюдать режим изоляции, они вынуждены ездить на диализ 3 раза в неделю, т.е. контактировать с достаточно большим количеством персонала и с довольно большим числом больных.

К настоящему моменту мы только больше убедились в том, что строгая маршрутизация абсолютно необходима [разделение пациентов, изоляция контактных пациентов без симптомов, COVID(+) и реконвалесцентов].

На конец марта – апрель пришлось наплыв диализных больных с подозрением на COVID или подтвержденной инфекцией. При этом «0» каких-либо клинических рекомендаций, «0» каких-либо данных в международной литературе, на которые можно опереться в работе. Это был очень тяжелый период с максимальной за весь этот год летальностью среди наших пациентов (рис. 1).

В этот первый период – середина марта, апрель – мы не понимали, как лечить наших пациентов. Клинические рекомендации, результаты каких-либо исследований, посвященные терапии пациентов с ХБП и COVID, отсутствовали. Основная причина этого заключается в том, что пациенты с ХБП, особенно ЗБ стадией и выше, полностью исключаются из каких-либо клинических исследований, даже исследований тех препаратов, которые мы применяем в обычной практике, например гидроксихлорохина. В инструкциях по применению биологических препаратов указывается, что они либо не исследованы у пациентов с ХБП выше 3-й стадии, либо пишется,

Рис. 1. Динамика госпитализации и смертности (собственные данные).



что они противопоказаны этим пациентам. При этом мы знаем, что моноклональные антитела, например тоцилизумаб, купируют страшное повреждающее действие инфекции SARS-CoV-2 – цитокиновый шторм, основной фактор тяжелого легочного повреждения. Противовирусные препараты, которые начали применять против новой коронавирусной инфекции, не на 100% имеют доказанное действие против коронавируса, при этом в значительной мере выводятся почками, например фавипиравир. Гидроксихлорохин имел сомнительную репутацию в плане терапии COVID-19.

Отдельная категория пациентов – больные после АТП – на первых этапах госпитализировались нечасто. Половина из них – пациенты, которые только получили трансплантацию почки и встретились с вирусом. Инфицирование было возможно непосредственно в стационаре сразу после операции либо при посещении врача с целью коррекции терапии иммуносупрессантами. Сам факт заболевания COVID-19 у таких пациентов был чреват фатальными последствиями.

Таким образом, в марте-апреле мы получали огромное число больных с неопределенной терапией, и первый опыт у нас был, конечно, чрезвычайно тяжелым и, в общем-то, плачевным.

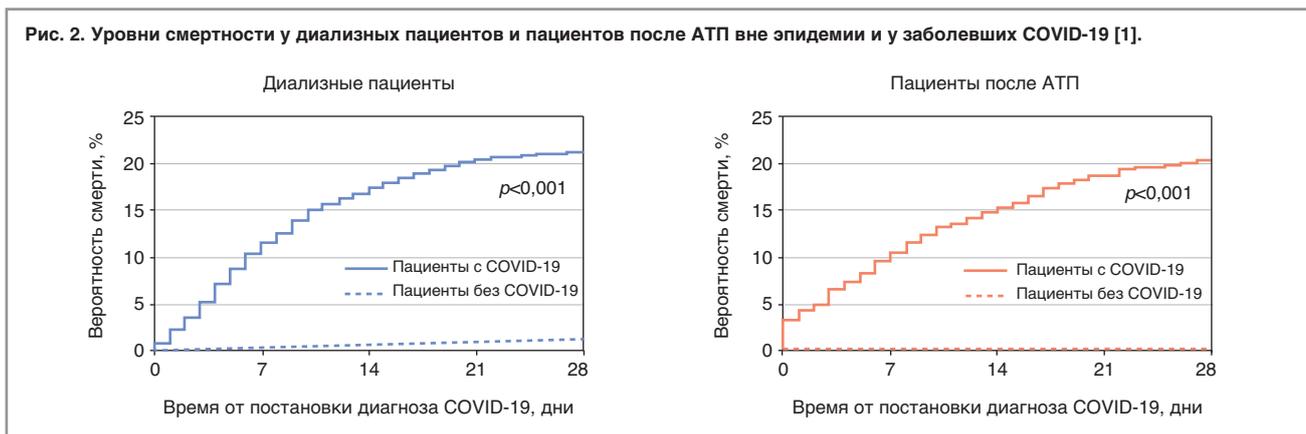
Принято комиссионное решение о применении того или иного препарата off label, начинали крошечными шажками. Прежде всего нас интересовали препараты для биологической терапии, в частности тоцилизумаб. Однако данный препарат помимо того, что не исследован у пациентов с ХБП, еще является индуктором системы цитохрома P450. Для нас это было важно, поскольку у пациентов после АТП проводится иммуносупрессия препаратами (такролимус, эверолимус, циклоспорин), метаболизм которых зависит от системы цитохрома P450. Ее индукторы, к сожалению, фатально рушат концентрацию этих препаратов в крови, способствуя отторжению трансплантированного органа.

Летом, на втором условном этапе, число поступающих к нам пациентов начало снижаться параллельно со снижением общей заболеваемости в Москве – это был исход первой волны эпидемии. По мере того, как мы учились лечить больных, начала снижаться летальность среди наших пациентов. Со второй волной (третий этап) число госпитализированных больных вновь начало расти, однако наши вновь обретенные знания и навыки, более активное применение биологической терапии, повышение доз препаратов моноклональных антител, некоторые другие новые методики, госпитализация нефрологических пациентов с рано выявленным поражением легких способствовали снижению доли летальных исходов (см. рис. 1).

– Есть ли данные о том, как сказывается COVID-19 на смертности пациентов с ХБП?

– Да, у нас есть собственные данные и данные из других стран. Недавно прошла большая конференция Российского

Рис. 2. Уровни смертности у диализных пациентов и пациентов после АТП вне эпидемии и у заболевших COVID-19 [1].



диализного общества, посвященная Дню почки, выступали довольно известные иностранные нефрологи. В целом уровень смертности среди пациентов с COVID-19, получающих гемодиализ, – около 20,0%; риск смерти при сравнении с контрольной группой пациентов, получающих гемодиализ без COVID-19, возрастает в 21 раз.

Примерно тот же уровень смертности у пациентов с COVID-19, перенесших АТП, – около 20%, однако риск смертности при сравнении с контрольной группой возрастает почти в 93 раза. Это связано с тем, что уровень смертности у пациентов, перенесших АТП и без COVID-19, очень невысок – около 0,2% (рис. 2).

Также известно, что ХБП связана с увеличением частоты госпитализаций пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, а уровень смертности в этом случае в 14–16 раз выше, чем у населения в целом [1, 2].

Есть данные и о частоте летальных исходов при COVID-19 у больных, получающих лечение гемодиализом, в разных странах. Так, наиболее высокие уровни смертности зарегистрированы в Италии (38,7%), Ирландии (31,5%), наиболее низкие – в Швеции (23%), Бельгии (20%) и Франции (15,9%) [3]. Мы видим, что сочетание ХБП, программного гемодиализа, АТП с COVID-19 – проблема во всем мире, не только у нас. Это говорит о крайне высокой актуальности COVID-19 у пациентов нефрологического профиля.

– Чем объясняется более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с патологией почек?

– Причин этому много. За год наблюдения за новой коронавирусной инфекцией выявлено порядка 12 механизмов, которые могут приводить к повреждению почек, поэтому, к сожалению, даже исходно здоровые люди во время этой инфекции могут демонстрировать развитие постковидной ПН, острой или хронической. Если имела место какая-то предшествующая нефропатия, даже ранее не диагностированная, никак себя не проявляющая, на фоне активации системы комплемента и цитокинового шторма вследствие прямого действия вирусов на гломерулярный и тубулоинтерстициальный аппарат почек или других причин она может себя проявить, даже развиться в серьезную проблему.

Выделены факторы, определяющие высокую предрасположенность гемодиализных больных к инфицированию SARS-CoV-2, они же способствуют более тяжелому течению коронавирусной инфекции. Это более старший возраст, коморбидность, имеющиеся нарушения нутриционного статуса, иммунодефицит вследствие гранулоцитарной и лимфоцитарной дисфункции, сосредоточение пациентов и персонала в замкнутом пространстве и отсутствие возможности обеспечения социальной дистанции в центрах диализа.

Факторами риска фатального исхода оказались возраст старше 65 лет, 3–4-я степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, высокий индекс коморбидности, применение искусственной вентиляции легких, высокий уровень С-реактивного

белка, лейкоцитоз или лейкопения, лимфоцитопения, гипоальбуминемия, высокий уровень D-димера и активности лактатдегидрогеназы, а также гипергликемия.

Независимыми предикторами летального исхода являются возраст, КТ-3–4 и применение искусственной вентиляции легких.

Есть и некие предположения, основанные на экспериментальных работах. В одном из экспериментов мышам с билатеральной нефрэктомией вводились рекомбинантные цитокины и через 1 ч оценивалась их концентрация в сыворотке крови. Отмечено сохранение значимо высокой концентрации цитокинов. Можно провести аналогию с нашими пациентами: нефрологические пациенты с COVID-19 на фоне патологического продуцирования цитокинов продолжительно сохраняют высокую концентрацию цитокинов в сыворотке крови, что усугубляет тяжесть цитокинового шторма. В другой работе среднее значение спонтанной секреции интерлейкина (ИЛ)-6 мононуклеарными клетками периферической крови значимо выше у пациентов на гемодиализе при сравнении с контрольной группой пациентов. Это также говорит о том, что цитокиновый шторм у пациентов, находящихся на гемодиализе, и вообще у нефрологических пациентов протекает достаточно тяжело и пролонгированно, имея несколько всплесков. Этот отягощающий фактор необходимо учитывать при определении тактики ведения этих пациентов.

– Каковы в настоящее время подходы к терапии COVID-19 у пациентов с ХБП?

– До последней версии временных клинических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» официальной информации по ведению нефрологических пациентов не было. Однако в 10-й версии рекомендаций появился раздел «Пациенты с хронической болезнью почек», в котором коротко излагаются в том числе особенности лечения COVID-19 у пациентов с терминальной стадией ХПН. Этот раздел не очень большой, но тем не менее мы постарались внести в него самое важное. К важному, в частности, относится информация о том, что наши пациенты с высоким уровнем С-реактивного белка и высокой лихорадкой даже при минимальных поражениях легких (КТ-1) нуждаются в упреждающей, в первые 3 сут после госпитализации, терапии моноклональными антителами – блокаторами рецепторов ИЛ-6. Для достижения купирования явлений цитокинового шторма возможно использование блокаторов рецепторов ИЛ-6 последовательно с блокаторами ИЛ; это разумное сочетание биологической терапии, направленное на разные сегменты патогенеза. Применение моноклональных антител не ухудшает функцию почек.

Мы не можем настаивать на применении биологических препаратов, но, по нашему опыту, у тяжелых нефрологических пациентов (ХБП 3-й стадии и выше, диализные и посттрансплантационные больные) этот вид терапии точно не ухудшал функцию почек, а являлся жизнеспасующим.

Большое значение имеет контроль системы гемостаза, поскольку у наших пациентов высоки риски тромботической гиперкоагуляции. Для терапии гиперкоагуляции у пациентов нефрологического профиля применяются высокие дозы гепарина – желателен нефракционированный гепарин или далтепарин натрия в виду особенностей их элиминации.

Также важен взвешенный подход к назначению антибактериальной терапии. Она не является профилактикой бактериальных инфекций, и ее необдуманное назначение может вызывать целый ряд осложнений, которые усугубляют тяжесть состояния пациента с коронавирусной инфекцией.

В связи с отсутствием противовирусного препарата прямого действия на SARS-CoV-2 в качестве противовирусной терапии мы применяли иммунизированную плазму переболевших, в том числе применяя ее в процедуре терапевтического плазмафереза, и противовирусный препарат ремдесивир (у пациентов с терминальной ХПН). Противовирусный препарат ремдесивир стал доступен в конце декабря. Данный препарат по официальным рекомендациям производителя не показан у больных с ПН и ХБП более чем 3-й стадии в связи с повреждающим действием его субстанции растворителя на каналцы почек. Однако мы нашли данные из Индии и Китая о том, что у больных с терминальной стадией ПН, получающих лечение программным диализом, ремдесивир улучшал течение инфекции SARS-CoV-2; его введение необходимо производить за 4–5 ч до диализа для того, чтобы вывести компонент, являющийся токсичным для почек. Мы получили неплохие результаты применения данного препарата.

– **Надия Фяатовна, расскажите немного о пациентах после трансплантации. Проводятся ли АТП в настоящее время?**

– Сейчас идет некоторый рост заболеваемости у наших пациентов после трансплантации почки, исходно они инфицировались чрезвычайно редко. Ведение их довольно сложное, мы должны откорректировать серьезно базовую иммуносупрессию, с которой они живут годами, и очень аккуратно применять препараты биологической терапии. Нам надо как-то пройти между COVID-19 и супрессией, которую они получают по поводу своего аллотрансплантата, между развитием бактериальных и иных осложнений на фоне биологической терапии.

К сожалению, инфицируются довольно много пациентов раннего срока после пересадки, так как пересадки почек

продолжаются, их темпы практически не снизились по сравнению с доковидным периодом. С одной стороны, конечно, опасно заболеть COVID-19 в раннем периоде после трансплантации, поскольку пациенты вынуждены регулярно приезжать на консультации для коррекции базовой терапии. Но тем не менее опасность заражения коронавирусом на программном диализе значительно выше. Наша задача минимизировать их поездки в диализные центры, выполнить пересадку и изолировать этих пациентов.

– **Каково Ваше отношение к вакцинации против COVID-19?**

– По нашему мнению, это единственная возможность минимизировать заболеваемость среди диализных больных, избежать у них третьей волны инфекции. Пациенты этой группы не могут как-то изолироваться от окружающего мира, они должны 3 раза в неделю приезжать на жизнеподдерживающую процедуру. Единственная возможность снизить риск их инфицирования – вакцинация. У нас еще нет данных о том, как влияет вакцинация на функцию почек больных гломерулонефритом, но мы потихоньку начали рекомендовать им вакцинацию, перестали говорить об однозначном противопоказании к ней. Однако ухудшить функцию почек диализным пациентам мы не можем, поэтому, наверное, вакцинация – это единственный выход для них. И в своем диализном центре мы довольно активно пропагандируем вакцинацию, пациенты прислушиваются и добровольно вакцинируются. Вероятно, через год мы будем иметь пул этих больных, будут проанализированы результаты, а на данный момент вакцинация видится единственным выходом. Пока мы не фиксировали негативных последствий вакцинации, в том числе у пациентов после трансплантации почек.

– **Надия Фяатовна, благодарим за интервью.**

Литература/References

1. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe Received 25 June 2020; revised 1 September 2020; accepted 3 September 2020; published online 15 September 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.09.006
2. Cai R, Zhang J, Zhu Y, et al. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021 Jan 3; p. 1–7. DOI: 10.1007/s11255-020-02740-3
3. ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association). 2020.



Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Подагрическая (уратная) нефропатия

В.В. Фомин[✉]

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

[✉]fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

Аннотация

Обсуждаются клинические варианты поражения почек при подагре, в том числе при бессимптомных нарушениях обмена мочевой кислоты. Представлены факторы риска гиперурикемии и связанного с ней поражения почек, клинические варианты подагрической нефропатии и подходы к ее лечению.

Ключевые слова: подагра, уратная нефропатия, гиперурикемия, мочевая кислота

Для цитирования: Фомин В.В. Подагрическая (уратная) нефропатия. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 11–14. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200709

Review

Gouty (urate) nephropathy

Viktor V. Fomin[✉]

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

[✉]fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

Abstract

Clinical variants of kidney damage in gout including asymptomatic disorders of uric acid metabolism are discussed. The risk factor for hyperuricemia and associated kidney damage, clinical variants of gouty nephropathy and approaches to its treatment are presented.

Keywords: gout, urate nephropathy, hyperuricemia, uric acid

For citation: Fomin VV. Gouty (urate) nephropathy. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 11–14. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200709

Если первый приступ суставной подагры практически никогда не остается незамеченным пациентом и становится поводом для обращения к врачу, то поражение почек, обусловленное гиперурикемией, может длительно оставаться мало- или бессимптомным. Наиболее типичный сценарий клинического дебюта уратной нефропатии – это почечная колика при развитии уратного нефролитиаза, которая может стать причиной экстренной госпитализации. Нефролитиаз – самая частая и, как правило, безошибочно диагностируемая форма уратной нефропатии, в последние годы имеет тенденцию к увеличению распространенности [1]. А. Trinchieri и соавт. (2017 г.) [2] выполнили систематизированный обзор 92 публикаций за 50 лет, содержащих результаты оригинальных научных исследований, посвященных распространенности уратного нефролитиаза. Оказалось, что он встречается более чем у 0,75% взрослого населения США, Австралии, ЮАР (белые жители), Саудовской Аравии и Ирана, более чем у 0,5% – жителей Италии, Израиля, Турции и ФРГ. Распространенность уратного нефролитиаза во многом определялась пищевыми пристрастиями популяции и климатом.

Мужчинам уратный нефролитиаз свойствен более чем в 10 раз, чем женщинам; более чем в 70% случаев камни состоят исключительно из уратов, реже включают в своем составе также и соли кальция или оксалаты [3]. В некоторых развитых странах (роль типа питания и высокой частоты абдоминального ожирения очень велика) частота нефролитиаза у взрослых может достигать 10%, при этом уратный является одним из преобладающих [4]. Ожирение – один из ключевых популяционных факторов риска уратного нефролитиаза: его частота у болеющих мужчин в 5 раз, а у болеющих женщин – в 2,5 раза выше, чем у здоровых; пациентам с уратным нефролитиазом свойственны и достоверно более высокие величины массы тела [5]. Установлено также [6], что формирование «чистых» уратных камней в почках ассоциировано с употреблением пищевых продуктов с большей энергетической ценностью, большим содержанием углеводов и витамина С. Пациентов с уратным нефролитиазом отличают более низкие значения рН мочи и экскреции мочевой кислоты (МК) при больших величинах урикемии. Увеличение абсолютной массы тела и индекса массы тела обуславливает рост риска образования уратных камней, особенно у лиц старших возрастных групп [7]. Заметно уве-

личение риска уратного нефролитиаза, как и других форм уратной нефропатии, у женщин в постменопаузе [8].

Следует подчеркнуть, что манифестный уратный нефролитиаз зачастую развивается у пациента с нарушениями обмена МК задолго до (а иногда – и при отсутствии в дальнейшем) первой атаки суставной подагры [9]. Отсутствие четкой связи между этими двумя вариантами клинических проявлений расстройств нарушений обмена МК нередко приводит к применению неполных схем лечения. После купирования почечной колики при отсутствии показаний к хирургическому лечению в условиях урологического стационара назначают обильное ощелачивающее питье и урикостатики; при преимущественно суставной форме болезни акцент делают на купировании острой атаки подагрического артрита. При этом рекомендации по коррекции диеты оказываются мало выполнимыми для пациента в реальных условиях, в связи с чем он от них отказывается, как и от приема аллопуринола, от которого он нередко не чувствует улучшения качества жизни. Биохимический скрининг нарушений обмена МК играет существенную роль, однако следует иметь в виду, что выявление гиперурикозурии, обнаруживаемой по данным популяционных исследований более чем у 20% пациентов с нефролитиазом [10], требует соблюдения правил сбора мочи, не всегда выполняемых пациентом, особенно в амбулаторных условиях. Типичный «портрет» пациента, являющегося первоочередным объектом скрининга на наличие уратной нефропатии (в том числе уратного нефролитиаза), понятен – это мужчина (или женщина в постменопаузе), имеющий ожирение (особенно абдоминальное), нередко – сахарный диабет (СД) 2-го типа или инсулинорезистентность, синдром апноэ во время сна, а также артериальную гипертензию (АГ) [11–13]. Следует иметь в виду, что любые формы уратной нефропатии потенциально могут сочетаться между собой (табл. 1).

АГ при подагрической нефропатии – не просто стойко сочетающееся коморбидное состояние, а один из наиболее ранних признаков уратного поражения почек [8], нередко дебютирующий уже на стадии стойкой гиперурикозурии, в то время как концентрация МК в сыворотке крови еще остается нормальной или повышение ее носит преходящий характер и индуцируется употреблением пищевых продуктов, содержащих большое количество пуриновых оснований, интенсивными анаэробными физическими нагрузками,

Форма	Проявления
Уратный нефролитиаз	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомное длительное течение или почечная колика • АГ • Функция почек длительно может быть сохранной
Хронический уратный тубуло-интерстициальный нефрит	<ul style="list-style-type: none"> • АГ длительно остается единственным признаком • Снижение относительной плотности мочи может дополняться тенденцией к никтурии • Изменения мочи минимальны (преходящая эритроцитурия, следовая непостоянная протеинурия, кристаллы уратов) • Фильтрационная функция почек может длительно оставаться сохранной
Острая уратная нефропатия (мочекислая блокада)	<ul style="list-style-type: none"> • Может возникнуть среди «полного здоровья» • Провоцирующие факторы – дегидратация, употребление пищевых продуктов, содержащих большое количество пуриновых оснований, алкоголя; у онкологических пациентов – массивный распад опухолевой ткани после химиотерапии • Возможны преходящие боли в поясничной области • Олигурия, моча приобретает цвет толченого кирпича • Как правило – кризовое повышение АД

дегидратацией при обильном потоотделении (в том числе при посещении бани, сауны). При этом возможны эпизоды олигурии с изменением цвета мочи («толченый кирпич») – признак обратимой обструкции почечных канальцев уратами, нередко совпадающий по времени с гипертоническим кризом. Провоцируют эту ситуацию, как правило, соответствующие диетические погрешности в сочетании с употреблением алкогольных напитков.

Алкоголь и его метаболиты негативно влияют на катаболизм МК: этот эффект заметен и на популяционном уровне. Продемонстрировано, что риск гиперурикемии и ее органных последствий особенно велик при регулярном употреблении пива и крепких алкогольных напитков [11]. В 12-летнем проспективном исследовании, выполнявшемся с помощью специальных опросников и включавшем 47 150 мужчин [14], риск суставной подагры в сравнении с лицами, вообще не употребляющими алкоголя, оказался в 1,96 раза выше у употребляющих от 30 до 50 мг алкоголя в сутки и в 2,53 раза выше – у употребляющих более 50 мг алкоголя в сутки; наиболее опасным оказалось употребление пива. Необходимо тем не менее иметь в виду, что к нарушениям обмена МК предрасполагает и регулярное употребление сладких безалкогольных газированных напитков [11]. По-видимому, именно развитием расстройств обмена МК и связанной с ними уратной нефропатии может быть во многом объяснена установленная в эпидемиологических исследованиях роль алкогольных газированных напитков как фактора риска хронической болезни почек (ХБП) [15].

Значение АГ как первого признака уратного поражения почек, возможного и без уратного нефролитиаза и тем более в отсутствие суставной подагры, длительное время не признавалось. АГ как наиболее клинически очевидный (при этом – ранний) признак уратной нефропатии впервые четко обоснована работами школы Н.А. Мухина и соавт. [8, 16]. Установлено, что уже на стадии гиперурикозурии, когда не только фильтрационная, но и концентрационная функция почек не изменены, формируется поражение почечного тубуло-интерстиция, совпадающее со стойким повышением артериального давления (АД). АГ как проявлению уратного тубуло-интерстициального нефрита присущи наиболее прогностически неблагоприятные типы суточной кривой АД, характеризующиеся недостаточным его снижением (non-dipper) или дальнейшим повышением (night-peaker) ночью [8]. Уже на ранней стадии уратного поражения почек активируются ведущие к фиброзу почечного тубуло-интерстиция факторы роста с одновременным расстройством процессов фибринолиза [16].

Длительное малопрогрессирующее течение уратного тубуло-интерстициального нефрита определяет относительные неяркость и малую специфичность проявлений этого состояния [17]. Существенное увеличение экскреции белка с мочой нехарактерно: протеинурия $>1,0$ г/сут свидетельствует, скорее, против уратной нефропатии. Определение так называемых канальцевых белков (типа β_2 -микроглобулина) малоинформативно, прежде всего в силу недостаточности специфичности этих тестов; более того, в рутинной клинической практике они недоступны и затраты на организацию и выполнение их

не оправданы. Возможна преходящая эритроцитурия; выраженная лейкоцитурия нехарактерна. Типично расстройство концентрационной функции почек, связанное с прогрессирующим фиброзом почечного тубуло-интерстиция и проявляющееся снижением относительной плотности мочи, подтверждаемое при выполнении пробы Зимницкого. Также возможно преобладание ночного диуреза над дневным. Фильтрационная функция почек (креатининемия, расчетная скорость клубочковой фильтрации – СКФ) могут длительно оставаться в пределах нормальных значений.

Все формы уратной нефропатии – как уратный тубуло-интерстициальный нефрит, так и уратный нефролитиаз – играют заметную роль в увеличении распространенности ХБП в общей популяции [18]. Так, 6-летнее наблюдение за 1269 жителями Греции, имевшими нарушения липидного обмена, показало, что гиперурикемия сопряжена с увеличением частоты ХБП 3-й и последующих стадий, а пациенты с урикемией $>6,0$ мг/дл отличаются от группы с наименьшей величиной этого показателя ростом риска ХБП в 2,01 раза [19]. При рассмотрении группы из более чем 9500 жителей Таиланда [20], имеющих АГ (у 31,8% из них была выявлена ХБП), было показано, что по мере нарастания урикемии у них увеличивалась частота ХБП с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². При значениях сывороточного уровня МК, относящихся к максимальному квартилю, риск ХБП возрастал в 7,11 раза. Рост риска ХБП был констатирован уже при сывороточном уровне МК $\geq 4,6$ мг/дл.

Очевидно, что большая часть пациентов с уратной нефропатией, особенно в форме уратного тубуло-интерстициального нефрита без нефролитиаза, длительно не обращаются к врачу и не получают ни рекомендаций по изменению образа жизни (коррекция пищевого рациона, минимизация потребления алкоголя), ни медикаментозного лечения. В лучшем случае этих пациентов интерпретируют как пациентов с АГ и метаболическим синдромом и их в течение долгих лет никогда даже не консультирует нефролог. Очевидно, что на этапе, когда у них констатируют уже стойкое снижение СКФ, долгосрочный прогноз у них заведомо хуже, а возможности воздействия собственно на нарушения обмена МК заметно ограничены.

Также четко показано, что наличие как гиперурикемии, так и уратных камней ассоциировано с ухудшением прогноза при ХБП [21]. Анализ регистра, включавшего 5090 пациентов с диализными стадиями ХБП в возрасте от 20 до 90 лет в период с 2003 по 2015 г., выявил, что по мере нарастания сывороточной концентрации МК у них нарастает вероятность терминальной почечной недостаточности (при величинах урикемии в пределах максимального квартиля – в 2,84 раза) и риск смерти от любой причины [22]. Когортное исследование CRIC [23] показало, что гиперурикемия сопряжена с риском дальнейшего ухудшения почечной функции уже на ранних стадиях ХБП, когда СКФ остается еще в пределах нормальных значений. Метаанализ 12 контролируемых клинических исследований [24] продемонстрировал возможность небольшого, но достоверного замедления снижения СКФ и уменьшения риска дальнейшего ухудшения

Таблица 2. Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

Шаг 1	Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень МК >6 мг/дл (360 мкмоль/л)
Шаг 2	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л)
Шаг 3	Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменения образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови
Шаг 4	Начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК
Шаг 5	Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, инсультом в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урокозурик)

функции почек и терминальной почечной недостаточности при применении урико статических лекарственных средств.

Во многом именно через формирование уратной нефропатии реализуется установленная в эпидемиологических исследованиях взаимосвязь между сывороточной концентрацией МК и АГ. Девятилетнее наблюдение за 5109 взрослыми исходно нормотензивными лицами показало [25], что в сравнении с теми, у кого величина урикемии находилась в нижнем квартиле значений, у лиц с величинами урикемии из диапазона верхнего квартиля АГ развилась в 1,5 раза чаще. В Маастрихтском популяционном исследовании (2885 обследованных) [26] увеличение как урикемии, так и урокозурии было ассоциировано с ростом частоты АГ и большими величинами среднего АД по данным его 24-часового мониторинга. В Японии 6-летнее наблюдение за более чем 2300 работающими мужчинами показало, что гиперурикемия является важной детерминантой возникновения АГ на рабочем месте [27]: уже 2-й квартиль величин урикемии был сопряжен с увеличением вероятности развития АГ на 34%, 4-й квартиль – на 65%. Избыток МК является прямым медиатором дисфункции эндотелия [28, 29], а очень частое сочетание с метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью/СД 2-го типа позволяет почти всегда относить АГ при любой форме уратной нефропатии к категории высокого или очень высокого риска.

Очевидно, что АГ при уратной нефропатии требует комбинированной антигипертензивной терапии. Основу ее, очевидно, должны составлять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также антагонисты кальция, не оказывающие негативного влияния на уровень МК в отличие от β-адреноблокаторов и особенно тиазидных диуретиков [30]. Метаанализ, включающий 16 рандомизированных контролируемых исследований (48 913 пациентов с АГ) [31], показал, что комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II с антагонистом кальция не приводит к гиперурикемии и может даже вызывать снижение сывороточного уровня МК. Блокаторы рецепторов ангиотензина II нередко рассматриваются в качестве наиболее предпочтительных препаратов для лечения АГ у пациентов с уратной нефропатией с учетом того, что некоторые из этих препаратов обладают урикозурическим действием: с клинической точки зрения этот эффект наиболее четко показан в отношении лозартана [32, 33]. Имеются данные [36], что снижения сывороточного уровня МК при применении комбинации лозартана с гидрохлоротиазидом удается добиться у пациентов с исходной гиперурикемией. Как интерпретировать с клинической точки зрения урикозурическое действие лозартана, возможно, имеющееся также и у некоторых других блокаторов рецепторов ангиотензина II? Безусловно, необходимо дальнейшее накопление данных в этом отношении, пока ограничившееся немногочисленными клиническими исследованиями, проводившимися на небольших группах пациентов. Перспективы использования этого эффекта, безусловно, имеются, особенно у тех категорий пациентов, у которых по тем или иным причинам не удается отказаться от применения тиазидных диуретиков.

Большинство пациентов с установленным диагнозом подагрического поражения почек нуждаются в назначении аллопуринола. Рекомендуемая стартовая доза этого препарата для последующего титрования составляет 100 мг/сут, для пациентов с существенным (<30 мл/мин/1,73 м²) снижением расчетной СКФ – 50 мг/сут. Развитие синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, варьирующего по своим проявлениям (от фотосенсибилизации и кожной сыпи до казуистически редкого ANCA-ассоциированного васкулита), может быть детерминировано носительством определенных вариантов генов системы HLA, более типичных для азиатской расы; к нему предрасполагает также выраженное снижение фильтрационной функции почек [37, 38]. Способность аллопуринола непосредственно замедлять прогрессирование ХБП пока четко не установлена [39], в том числе и в специально проводившихся в последние годы клинических исследованиях [40]. При выраженном ухудшении фильтрационной функции почек (<30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуют [41] начинать лечение аллопуринолом с очень низкой дозы (1,5 мг аллопуринола на каждый 1 мл/мин/1,73 м²) с последующим очень осторожным титрованием дозы (увеличение на 25–50 мг ежемесячно).

Фебуксостат представляет собой урико статическое лекарственное средство, альтернативное аллопуринолу, по механизму действия также являющееся ингибитором ксантиноксидазы. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с ХБП 3-й стадии и бессимптомной гиперурикемией [42], фебуксостат достоверно уменьшил частоту подагрического артрита, а также замедлил темп снижения СКФ в группах пациентов с протеинурией или величинами креатининемии ниже медианных значений. Существенного влияния фебуксостата на СКФ в целом у пациентов с ХБП в этом исследовании установлено не было. В настоящее время применение фебуксостата рассматривают как вероятную альтернативу аллопуринолу при его непереносимости [41].

Необходимо подчеркнуть, что помимо прогрессирования почечного поражения вплоть до необратимой стадии пациент с уратной нефропатией всегда отличается очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [43]. Поэтому, принимая решение о выборе между назначением аллопуринола или фебуксостата для назначения конкретному пациенту, следует учитывать возможное негативное влияние последнего на показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, что показано результатами крупного рандомизированного контролируемого клинического исследования CARES, инициированного Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США [44, 45].

Следует отметить, что ингибиторы ксантиноксидазы, особенно аллопуринол, являются препаратом первого ряда для лечения гиперурикемии в соответствии с консенсусным документом по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2020 г. [46]. Консенсус содержит алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией (табл. 2).

Заключение

Подагрическая (уратная) нефропатия – один из самых распространенных в общей популяции нозологических вариантов ХБП, но далеко не самый частый среди своевременно

диагностируемых. Многие лекарственные средства, применяемые для купирования подагрического артрита, в том числе самостоятельно пациентами (нестероидные противовоспалительные препараты), потенциально способны усугублять почечное поражение. Уратная нефропатия может сочетаться со многими другими вариантами поражения почек, наблюдающимися у пожилых пациентов, – гипертензивной, диабетической нефропатией, хроническим пиелонефритом, атеросклеротическим стенозом почечных артерий. Тем не менее своевременная диагностика уратной нефропатии всегда необходима, поскольку методы лечения, в частности назначение аллопуринола, – достаточно просты и доступны и при их применении можно рассчитывать на длительное сохранение почечной функции. В целом, сравнивая органное проявления гиперурикемии, можно сказать, что суставная подагра ухудшает качество жизни, а подагрическая (уратная) нефропатия способствует снижению ее продолжительности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

- Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: an update. *Urologia* 2018; 85 (3): 93–8.
- Trinchieri A, Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult. *Urolithiasis* 2017; 45 (6): 553–62.
- Ito H, Kotake K, Nomura K, Masai M. Clinical and biochemical features of uric acid nephrolithiasis. *Eur Urol* 1995; 27 (4): 324–8.
- Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39 (6): 209–31.
- Trinchieri A, Croppi E, Montanari E. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. *Urolithiasis* 2017; 45 (3): 271–8.
- Robinson PC, Stamp LK. The management of gout. Much has changed. *AFP* 2016; 45 (5): 299–305.
- Trinchieri A, Montanari E. Biochemical and dietary factors of uric acid stone formation. *Urolithiasis* 2018; 46 (2): 167–72.
- Мухин Н.А., Шоничев Д.Г., Балкаров И.М., и др. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Терапевтический архив*. 1999; 71 (6): 12–24 [Mukhin N.A., Shonichev D.G., Balkarov I.M., et al. Formation of arterial hypertension in urate tubulointerstitial kidney damage. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1999; 71 (6): 12–24 (in Russian)].
- Negri AL, Spiwacow R, Del Valle E, et al. Clinical and biochemical profiles of patients with “pure” uric acid nephrolithiasis compares with “pure” calcium oxalate stone formers. *Urol Res* 2007; 35 (5): 247–51.
- Spiwacow FR, Del Valle EE, Negri AL, et al. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. *Urolithiasis* 2015; 43 (4): 323–30.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systemic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (2): 192–202.
- Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Muller C, et al. The risk of gout in patients with sleep apnea: a matched cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (1): 154–60.
- Mancia G, Grassi G, Borghi C. Hyperuricemia, urate deposition and association with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (Suppl. 2): 15–9.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363 (9417): 1277–81.
- van Westling AC, Kupers LC, Geleijnse JM. Diet and kidney function: a literature review. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22 (2): 14.
- Щербак А.В., Балкаров И.М., Козловская Л.В., и др. Фибринолитическая активность мочи как показатель поражения почек при нарушении обмена мочевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2001; 73 (6): 34–7 [Shcherbak A.V., Balkarov I.M., Kozlovskaya L.V., et al. Fibrinolytic activity of urine as an indicator of kidney damage in disorders of uric acid metabolism. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2001; 73 (6): 34–7 (in Russian)].
- Мухин Н.А., Серов В.В., Варшавский В.А., и др. Некоторые особенности гиперурикемического варианта нефрита. *Терапевтический архив*. 1986; 58 (6): 43–6 [Mukhin N.A., Serov V.V., Varshavsky V.A., et al. Some features of the hyperuricemic variant of nephritis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1986; 58 (6): 43–6 (in Russian)].
- Mallat SG, Al Kattar S, Tannios BY, Jurjus A. Hyperuricemia, hypertension and chronic kidney disease: an emerging association. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18 (10): 74.
- Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (7): 1193–9.
- Kaewput W, Thongprayoon C, Rangsri R, et al. Association between serum uric acid and chronic kidney disease in patients with hypertension: a multicenter nationwide cross-sectional study. *J Evid Based Med* 2019; 12 (4): 235–42.
- Li CC, Chien TM, Wu WJ. Uric acid stones increase the risk of chronic kidney disease. *Urolithiasis* 2018; 46 (6): 543–6.
- Tsai CW, Chiu HT, Huang HC, et al. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33 (2): 231–41.
- Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, et al. Uric acid and risk of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 71 (3): 362–70.
- Liu X, Zhai T, Ma R, et al. Effect of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2018; 40 (1): 289–97.
- Zheng R, Yang T, Cheng Q, et al. Serum uric acid concentrations can predict hypertension: a longitudinal, population-based epidemiological study. *Horm Metab Res* 2017; 49 (11): 873–9.
- Scheepers LEJM, Bonen A, Dagnelle PC, et al. Uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *J Hypertens* 2017; 35 (10): 1968–76.
- Kansui Y, Matsumura K, Morinaga K, et al. Impact of serum uric acid on incident hypertension in a worksite population of Japanese men. *J Hypertens* 2018; 36 (7): 1499–505.
- Zoccali C, Mallamaci F. Uric acid, hypertension and cardiovascular and renal complications. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15 (3): 531–7.
- Otari N, Toyoda S, Sakuma M, et al. Effect of uric acid on vascular endothelial function from bedside to bench. *Hypertens Res* 2018; 41 (11): 923–31.
- Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, et al. Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug Res (Stuttg)* 2016; 66 (12): 628–32.
- Pongpanich P, Pitakpaibookul P, Takkavattarakon K, et al. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2018; 50 (1): 2261–78.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В., и др. Урикозурическое действие лозартана. *Клин. фармакол. тер.* 2003; 12 (5): 55–8 [Mukhin N.A., Balkarov I.M., Moiseev S.V., et al. Urikozuricheskoe deistvie lozartana. *Klin. farmakol. ter.* 2003; 12 (5): 55–8 (in Russian)].
- Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (2): 34–9 [Ilina A.E., Barskova V.G., Nasonov E.L. Primenenie lozartana u bolnykh podagroy. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2008; 7 (2): 34–9 (in Russian)].
- Rayner BL, Trinder YA, Baines D, et al. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. *Am J Hypertens* 2006; 19 (2): 208–13.
- Oshira K, Sakima A, Nagata S, et al. Beneficial effect of switching from a combination of angiotensin II receptor blockers other than losartan and thiazides to a fixed dose of losartan/hydrochlorothiazide on uric acid metabolism in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33 (8): 565–70.
- Hosoya T, Kuriyama S, Yoshizawa T, et al. Effects of combined antihypertensive therapy with losartan/hydrochlorothiazide on uric acid metabolism. *Intern Med* 2012; 51 (18): 2509–18.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 1: Systematic pharmacologic and non-pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (10): 1431–46.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and anti-inflammatory prophylaxis of gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1447–61.
- Stamp LK, Chapman PT, Palmer SC. Allopurinol and kidney function: an update. *Joint Bone Spine* 2016; 83 (1): 19–24.
- Badve SV, Pascoe EM, Tikka A, et al.; for the CKD-FIX Study Investigators. Effects of allopurinol on the progression on chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 2504–13.
- Robinson PC, Stamp LK. The management of gout: much has changed. *AFP*; 2016; 45 (5): 299–302.
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al.; FEATHER Study Investigators. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018; 72 (6): 798–810.
- Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Терапевтический архив*. 2011; 83 (6): 5–13 [Mukhin N.A., Fomin V.V., Lebedeva M.V. Hyperuricemia as a component of the cardiorenal syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2011; 83 (6): 5–13 (in Russian)].
- White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378 (13): 1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895, indexed in PubMed: 29527974.
- Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clin Rheumatol* 2019; 38 (1): 263–5. DOI: 10.1007/s10067-018-4396-4
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21 [Chazova I.E., Zernakova Ju.V., Kisliak O.A., et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (4): 8–21 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Маркеры острого повреждения почек. Перспективы их применения в практической деятельности

Е.С. Щелкановцева^{✉1,2}, О.Ю. Миронова¹, В.В. Фомин¹

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

²ГБУЗ «Городская поликлиника №67» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]mar-shhelkanovtseva@yandex.ru

Аннотация

Острое повреждение почек (ОПП) является распространенным клиническим синдромом, многообразие которого объясняет отсутствие единственного в своем роде «почечного тропонина». Наличие большого количества маркеров, поиск и исследование которых продолжаются, затрудняет выбор верного теста и диктует важность как можно более быстрого и точного внедрения биомаркеров ОПП в клиническую практику. Мы уверены, что внедрение их в клиническую практику может быть крайне важно в ситуациях, когда плановые лечебные вмешательства или воздействия подвергают пациентов риску развития ОПП. В настоящее время клиническое определение ОПП в соответствии с определением KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) базируется на оценке повышения уровня сывороточного креатинина и контроля диуреза, которые обладают рядом существенных ограничений для практического врача, в числе которых – невозможность диагностировать ОПП до повышения уровня сывороточного креатинина. Практикующим врачам необходима систематизированная информация о новейших маркерах ОПП и возможных ситуациях, когда для каких групп пациентов они могут быть использованы. Именно этому мы решили посвятить наш обзор.

Ключевые слова: острое повреждение почек, биомаркеры, NGAL, TIMP-2, IGFBP7, цистатин С, маркеры, повреждение, почечный стресс

Для цитирования: Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю., Фомин В.В. Маркеры острого повреждения почек. Перспективы их применения в практической деятельности. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200729

Review

Biomarkers of acute kidney disease. Potential application in practice

Ekaterina S. Schelkanovtseva^{✉1,2}, Olga Iu. Mironova¹, Viktor V. Fomin¹

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

²City Polyclinic №67, Moscow, Russia

[✉]mar-shhelkanovtseva@yandex.ru

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common clinical syndrome. Its variety of presentation explains the absence of “kidney troponin”. Many research projects of new biomarkers are ongoing now. The enormous number of biomarkers has been identified already. It makes difficult to choose the correct test and dictates the importance of the fastest and most accurate introduction of AKI biomarkers into clinical practice. The integration of appropriately selected biomarkers in routine clinical practice for high-risk patients of AKI is very important. Currently, serum creatinine (sCr) and urine output are used to define AKI in accordance with the definition of KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), which have a number of significant limitations for practitioners, including the inability to diagnose AKI before serum creatinine levels increase. Practitioners need systematic information about the latest AKI markers and possible situations, when and for which patient groups they can be used. This is the main goal of our review.

Keywords: acute kidney injury, biomarkers, NGAL, TIMP-2, IGFBP7, cystatin C, markers, injury, kidney stress

For citation: Schelkanovtseva ES, Mironova Olu, Fomin VV. Biomarkers of acute kidney disease. Potential application in practice. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200729

Открытие биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) является прорывом в области медицины, и в настоящее время наша задача состоит в том, чтобы научиться пользоваться данным инструментом, который в будущем станет неотъемлемой частью в диагностике и лечении этого клинического синдрома, поэтому очень важно систематизировать имеющиеся знания по маркерам ОПП для лучшего понимания целесообразности их практического применения.

Существуют определенные этапы открытия биомаркеров согласно N. Srisawat и соавт. [1]. На каждом этапе число кандидатов уменьшается, а требования к потенциальным «финалистам» возрастают. В настоящее время исследование SAPPNIRE [2], которое направлено на изучение 2 биомаркеров: белка-7, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), и тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2), доказало, что они имеют высокую специфичность в отношении ранней диагностики ОПП. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) выпущен тест, включающий эту комбинацию биомаркеров (Nephrocheck, Astute Medical, Сан-Диего, Калифорния), который используется в настоящее время во многих странах.

С целью систематизации накопленного опыта мы посчитали нужным классифицировать информацию по биомар-

керам. Наиболее простым и понятным нам показалось деление маркеров на 4 большие группы, учитывая физиологические и патофизиологические процессы, происходящие в почках.

В 1-ю группу входят биомаркеры, которые имеют низкую молекулярную массу, свободно фильтруются в клубочках и полностью реабсорбируются эпителиальными клетками проксимальных канальцев, поэтому они могут быть обнаружены в моче только после повреждения эпителиальных клеток. К ним относятся, к примеру, α_1 -микроглобулин и цистатин С (Cystatin C).

Вторая группа биомаркеров появляется в ответ на повреждение паренхимы почек и экспрессируется в основном эпителиальными клетками дистальных и проксимальных канальцев. К ней относятся липокаин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), и молекула почечного повреждения (KIM-1).

Третья группа биомаркеров постоянно экспрессируется канальцевыми эпителиальными клетками и затем выделяется в мочу в ответ на ОПП: лизосомальный фермент N-ацетил-b-D-глюкозаминидаза (NAG) 15. Недавно обнаруженные биомаркеры TIMP-2 и IGFBP7 можно также отнести к данной группе.

К 4-й группе отнесем биомаркеры, которые выделяются воспалительными клетками, такими как макрофаги или

Потенциальная роль биомаркеров в клинической практике. Таблица модифицирована по документу JAMA Network Open (2020 г.) [3]

Название БМ	БМ «почечного стресса»*	БМ повреждения**	БМ нарушения функции	БМ риска ОПП	БМ «предиктор ОПП»	Диагноз ОПП	Тяжесть ОПП	Восстановление функции почек
CCL14		м						+
Cystatin C			п****			+	+	
KIM-1		м			+	+	+	
TIMP-2/IGFBP7	м***				+	+	+	
mRNA		м и п				+		
LTFABP		м и п				+		
NGAL		м и п				+	+	
NAG		м				+		
Proenkephalin A			п			+	+	+

Примечание. БМ – биомаркер; *«почечный стресс» – отображает клеточный стресс тканей почек, который может либо разрешиться, либо привести к повреждению или другим изменениям органа; **повреждение – биомаркер, отражающий повреждение структуры почек, которое может быть связано как с утратой функции, так и нет; м*** – образец исследуется в моче; п**** – образец исследуется в плазме крови.

нейтрофилы, поступающие в почки при ОПП: интерлейкин-18.

В 2019 г. группой экспертов Acute Disease Quality Initiative (ADQI) рассмотрен вопрос применения биомаркеров с целью разработать рекомендации по прогнозированию, оценке риска, диагностике, лечению ОПП для практикующих врачей и исследователей. Представляем сводную таблицу из этого документа, включающую некоторые биомаркеры, о которых в последующем будет идти речь в нашем обзоре (см. таблицу) [3].

Основные положения, к которым пришли эксперты группы ADQI:

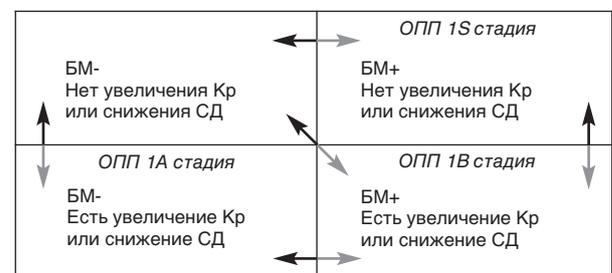
- Исследования, направленные на определения биомаркеров ОПП, должны учитывать такие факторы, как: демографические характеристики, сопутствующие заболевания пациентов, ОПП в анамнезе, артериальное давление, хроническое заболевание почек, стратификация рисков развития ОПП, лекарственная терапия.
- Необходимость четкого понимания цели исследования для повышения специфичности результатов.
- Биомаркеры ОПП не должны определяться и использоваться для оценки риска ОПП до развития повреждения.
- Рекомендовано использовать проверенные маркеры для выявления пациентов, которым показано профилактическое вмешательство, с целью улучшения прогноза.
- Предложено использовать комбинацию функциональных маркеров и биомаркеров повреждения для повышения точности диагностики ОПП и улучшения понимания патофизиологических механизмов.
- Предполагается, что комбинации биомаркеров помогут в планировании терапии и лечении.
- В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинное использование новых биомаркеров для уточнения стадии острой болезни почек.

Перечисленные положения сформулированы в основном с учетом накопленных данных когортных и рандомизированных клинических исследований. Однако в подавляющем большинстве случаев сведений метаанализов и систематических обзоров не получено.

Открытие специфических биомаркеров повреждения почек позволило более точно определить патофизиологию и тяжесть повреждения. Представляем модифицированную классификацию 1-й стадии ОПП согласно критериям KDIGO (см. рисунок).

Использование биомаркеров ОПП в исследовательской деятельности началось с фундаментальных работ. Однако особый интерес представляют последовавшие за ними исследования на больших выборках с более определенными критериями включения и исключения.

Классификация стадий ОПП по наличию биомаркеров и стандартных критериев диагностики. Схема модифицирована по документу JAMA Network Open (2020 г.) [3, с изменениями].



Примечание. Кр – креатинин, СД – суточный диурез, (+) – положительный, (-) – отрицательный,
 → переход из одной стадии в другую по сценарию ухудшения,
 → переход из одной стадии в другую по сценарию улучшения.

Пациенты с положительным тестом на биомаркеры после воздействия повреждающего фактора, но без повышения уровня креатинина должны относиться к 1S стадии ОПП.
 Пациенты, имеющие повышение уровня креатинина или снижение суточного диуреза без повышения биомаркеров, относятся к 1A стадии ОПП.
 Пациенты, имеющие повышение уровня креатинина или снижение суточного диуреза, а также повышение уровня биомаркеров, относятся к 1B стадии ОПП.

В исследовании L. Guzzi и соавт. [4] четко очерчены группы пациентов, которым особенно важно определять уровни того или иного биомаркера, определены сроки проведения исследований с последующей коррекцией проводимой терапии. Важно отметить, что для того, чтобы прийти к единому мнению по этой теме, использовался дельфийский метод. Среди основных кандидатов, которые могли бы занять важное место в клинической работе, по мнению экспертов, – следующие маркеры: NAG, NGAL, KIM-1, интерлейкин-18, L-FABP (белок, связывающий жирные кислоты L-типа), TIMP-2, IGFBP7.

Однако FDA одобрен тест на определение TIMP-2/IGFBP7, поэтому в дальнейшем мы будем говорить только об этих маркерах. В экспертную группу вошли 16 человек из разных стран, которые имели клинический опыт в использовании этого анализа. Основными кандидатами являлись пациенты после обширных оперативных вмешательств (в том числе кардиохирургических), пациенты с сепсисом, нестабильной гемодинамикой, пациенты отделения интенсивной терапии. В исследование включались больные после реанимационных мероприятий со стойкой олигурией. Большинство экспертов отметили, что тестирование особенно полезно в течение 72 ч после поступления пациента с риском

ОПП в отделение реанимации. Однако в зависимости от клинической ситуации время может изменяться. Например, у пациентов после кардиохирургического вмешательства рекомендовано проводить анализ через 4 ч после операции. Что касается интерпретации результатов, FDA гарантирует, что при получении результата $>0,3$ имеется высокий риск развития ОПП.

Также в этом проекте обсуждалась тактика лечения. При высоком риске ОПП предлагалось отменять прием любых потенциально нефротоксичных препаратов: нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков (в том числе ванкомицина, о котором мы поговорим далее), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, а также целенаправленное проведение инфузионной терапии, согласно рекомендациям KDIGO [5]. Пациенты, относящиеся к группе низкого риска после определения TIMP-2/IGFBP7, имели более благоприятный прогноз. Крайне важно своевременно выявлять пациентов, почки которых подвержены «стрессу», т.е. выявлять доклиническую стадию ОПП, когда традиционные показатели (такие как креатинин) еще не повышены.

В проспективном когортном исследовании C. Adler и соавт. [6] изучалось применение TIMP-2/IGFBP7 у 48 человек после остановки сердца, находящихся в отделении реанимации. Их уровень измерялся в моче через 3 и 24 ч после остановки сердца. Критерии включения: возраст старше 18 лет, восстановление спонтанного кровообращения после реанимационных мероприятий из-за остановки сердца, количество баллов по шкале Глазго не выше 8, нетравматический шок (в данной работе причинами шока стали сепсис и инфаркт миокарда). В ходе работы у 17 пациентов не диагностировано ОПП, у 10 человек определена 1-я стадия ОПП, у 11 пациентов – 2-я стадия и у 10 пациентов – 3-я стадия согласно уровням креатинина и СД по критериям KDIGO. При сравнении имеющихся показателей диагностики ОПП с данными биомаркеров доказана их большая специфичность при ранней диагностике ОПП: уже через 3 ч после реанимационных мероприятий уровень маркеров увеличивался, доказывая повышенный риск развития ОПП, когда в среднем по данным креатинина и суточного диуреза диагностировать ОПП можно только через 26 ч. Нельзя не напомнить, что исследование одноцентровое и выборка пациентов небольшая. Также на результаты показателей биомаркеров, по данным авторов, могли повлиять объем и характер реанимационных действий (например, общее количество адреналина, использованного во время реанимации). Однако полученные данные ясно показывают, что определение TIMP-2/IGFBP7 имеет большие перспективы в качестве предиктора ОПП у пациентов с остановкой сердца.

В ходе изучения TIMP-2/IGFBP7 выявлена интересная особенность влияния осмоляльности мочи на полученные результаты теста. A. Noto и соавт. [7] изучали этот вопрос в своем исследовании. Набраны 2 группы здоровых добровольцев, которым измеряли уровень биомаркеров и осмоляльность мочи. Одна группа не принимала жидкостей, а вторая выпивала 0,5 л воды перед проведением анализов. Доказано, что уровень осмоляльности влияет на результаты тест-системы (чем выше осмоляльность, тем выше показатели биомаркеров). Нельзя не учитывать, что измерения проводились у здоровых лиц, однако для будущих исследований и получения более точных результатов необходимо учитывать такой вариабельный показатель, как осмоляльность мочи.

Следующий популярный и широко изученный кандидат на место «почечного тропина» – NGAL. Данный маркер может определяться как в крови, так и в моче, поэтому при изучении научной литературы необходимо обращать на это внимание. Следует учитывать также, что уровень данного биомаркера может быть повышен в моче в следующих случаях: женский пол, инфекция мочевыводящих путей и нару-

шение функции почек (хроническое заболевание почек) [1]. Этот маркер используется в различных исследованиях по многим направлениям: в качестве предиктора ОПП, маркера развития тяжелых осложнений (смерть или заместительная почечная терапия – ЗПТ), также для оценки как краткосрочного, так и отдаленного прогноза восстановления функции почек. В многоцентровом проспективном когортном исследовании S. Di Somma и соавт. показано, что NGAL также является одним из самых многообещающих кандидатов в биомаркеры ОПП [8]. В исследовании принимали участие 665 человек старше 18 лет, поступивших в стационар из отделения неотложной помощи. У наблюдаемых пациентов следующие диагнозы: сепсис, локальные инфекционные заболевания, декомпенсированная сердечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, инсульт, тяжелая степень обезвоживания, цирроз печени. Помимо стандартного обследования NGAL и креатинин определялись в крови при поступлении, через 6, 12, 24 и 72 ч после поступления. Повышение биомаркера в крови сопряжено с плохим прогнозом в отношении неблагоприятного исхода (смертности или перехода на ЗПТ). Будущие исследования должны быть направлены на клинические испытания с целью улучшения понимания кинетики маркера и функции почек.

Отдельно затронем тему использования биомаркеров в лекарственно-индуцированном повреждении почек. От всех эпизодов развития ОПП у госпитализированных пациентов 1/4 часть обусловлена воздействием нефротоксичных препаратов. Мы должны понимать, что связанные с этим последствия столь же серьезны, как ОПП другой этиологии.

Наше внимание привлекло одноцентровое исследование, которое продемонстрировало взаимосвязь уровня NGAL и KIM-1 с ванкомицин-ассоциированным повреждением почек. Нефротоксичность данного антибиотика не вызывает сомнений и варьируется в пределах от 10 до 40% в разных популяциях [9]. Согласно полученным данным, повышение KIM-1 и NGAL в моче можно использовать для предсказания возникновения клинической ванкомицин-ассоциированной ОПП. Критерии включения следующие: возраст пациентов старше 18 лет, внутривенные инфузии ванкомицина не менее 3 дней. В исследовании сравнивались уровень креатинина и показатели KIM-1 и NGAL в моче. По результатам исследования повышение уровней KIM-1 и NGAL можно обнаружить на 2 дня раньше, чем значительный прирост креатинина, что свидетельствует о возможной перспективе использования данных маркеров в качестве предиктора развития ОПП.

Исследователи также отметили, что выбрали удобное время для контроля уровня маркеров: 1, 2 и 3-й дни после приема антибиотика. Исследование не лишено недостатков в виде неоднородности состава пациентов, отсутствия изучения долгосрочных результатов. Данная работа может заинтересовать в том числе клинических фармакологов для исследования комбинаций нефротоксичных препаратов и их влияния на ОПП и маркеры.

Вопрос о времени начала ЗПТ остается нерешенным, поэтому наиболее раннее выявление пациентов, которые потенциально смогут ответить на данное лечение, актуален как никогда.

Интересны результаты многоцентрового рандомизированного исследования The RUBY study [10], цель которого – исследование биомаркеров для оценки прогноза пациентов с ОПП. В нем участвовал 331 человек из разных стран. Включали пациентов отделения интенсивной терапии старше 21 года со 2 или 3-й стадией ОПП согласно уровню суточного диуреза и креатинина по критериям KDIGO. За время исследования изучались следующие маркеры: CCL14 (C-C Motif Chemokine Ligand 14) в моче, SH3L1 в моче, цистатин С в плазме крови, плазменный проэнкефалин, NGAL в моче и L-FABP в моче. Согласно полученным результатам,

концентрации всех представленных биомаркеров увеличивались по мере прогрессирования ОПП. Хотелось отметить, что наибольшую прогностическую ценность продемонстрировал маркер CCL14, который по своей структуре является полипептидом, продуцируемым нейтрофилами, моноцитами, В-клетками, Т-клетками, фибробластами, эндотелиальными клетками и эпителиальными клетками, связываясь с хемокиновыми рецепторами и участвуя в разнообразных воспалительных реакциях. Таким образом, будущее CCL14 в качестве медиатора серьезного повреждения почечной ткани весьма перспективно.

мРНК-21 (miR-21) описана как ранний биомаркер ОПП, а также отмечена ее роль как предиктора смертности. В работе L. Gaede и соавт. изучалась значимость мРНК для оценки функции почек [11]. Анализы профилирования тканевой экспрессии продемонстрировали, что почка содержит уникальную мРНК, мРНК-21, уровень которой повышается во время ишемического повреждения почек. Цель этого исследования – изучить прогностическую ценность miR-21 в возникновении ОПП после больших кардиохирургических операций. Измерения проводились в венозной крови до и через 4 ч после оперативного вмешательства, в то время как уровень сывороточного креатинина оценивался через 4 ч, 4 и 7 дней после. Отобраны 115 пациентов в возрасте 36–84 лет, которые поступали для проведения плановой кардиохирургической операции (аортокоронарного шунтирования или замены клапана). Первично исследовалось прогрессирование послеоперационного ОПП, определяемого как развитие ОПП \geq 2-й стадии после 7 дней от операции. Также на протяжении 2,9 года оценивалась частота перехода на ЗПТ или смертность. Из 115 пациентов у 42 развилось ОПП в течение 7 дней после операции. Трём пациентам потребовалась временная ЗПТ (ОПП 3-й стадии). Все пациенты с диагнозом ОПП продемонстрировали в основном повышение уровня креатинина до снижения диуреза. У 10 пациентов ОПП развилось на 2-й день после операции. Что касается уровня мРНК-21, у пациентов, пострадавших от ОПП, выявлено снижение уровня биомаркера. Также значительное снижение наблюдалось у пациентов с 3-й стадией ОПП, что свидетельствует о том, что данный маркер потенциально может быть использован в качестве предиктора развития ОПП и для определения тяжести его течения. Окончательный диагноз 2 или 3-й стадии ОПП установлен у 66,6% пациентов в течение 2 дней, а в остальных 33,3% – более 2 дней после операции по определению уровня креатинина и суточного диуреза. Хотелось отметить, что изменение уровня мРНК-21 не коррелирует с уровнем смертности и перехода на ЗПТ по результатам контроля пациентов в течение 2,9 года.

Представляет интерес проспективное одноцентровое исследование K. Shah и соавт. [12], в котором в качестве биомаркера рассматривался **проэнкефалин (PENK)**. PENK по своей структуре является белком, вырабатываемым в результате расщепления белка-предшественника препроэнкефалина А; вместе с энкефалинами (эндогенными опиоидами) он фильтруется в клубочках. Концентрация PENK в плазме точно отражает скорость клубочковой фильтрации у пациентов с сепсисом или кардиологическими заболеваниями. Участниками исследования стали 92 человека, перенесшие кардиохирургическую операцию (аортокоронарное шунтирование). Анализы на уровень PENK взяты до операции и через 2, 6, 12, 24 и 48 ч после. Первичная конечная точка – определение ОПП по критериям AKIN (Acute Kidney Injury Network) [13]. У 20 из 92 пациентов развилось послеоперационное ОПП, также у пациентов с повышенными значениями биомаркера определялись более высокая вероятность формирования хронической болезни почек в будущем, более высокий исходный креатинин и повышенные значения PENK до операции. Таким образом, зарегистрировано повышение уровня PENK у пациентов с формированием послеоперационного ОПП. Также необходимо

отметить, что этот биомаркер, согласно результатам, может использоваться и в предоперационном периоде для стратификации риска возникновения ОПП. Исследование имело некоторые ограничения: пациенты в основном мужского пола, измерения уровня креатинина и биомаркера проводились одновременно, что напрямую ограничивало сравнение данных показателей.

Исследования биомаркеров продолжаются. Автор обзорной статьи D. Oh [14] отмечает наличие следующих препятствий в использовании биомаркеров: неоднородность популяции пациентов с ОПП, сопутствующие заболевания у пациентов, сложность патогенеза ОПП, использование потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов в лечении.

«Лабораторная» сторона вопроса: время и условия взятия материала для исследования, условия хранения образцов, длительность выполнения анализа также должны учитываться для применения тестирования на биомаркеры в практической деятельности.

Нельзя оставить без внимания финансовую сторону вопроса. По данным J. Dasta и соавт. [15] и H. Alshaiikh и соавт. [16] стоимость лечения одного пациента с ОПП в США составляет от 19 тыс. до 39 тыс. дол. США. Высокая стоимость лечения ОПП связана с длительным нахождением пациентов в стационаре, использованием ЗПТ, внутрибольничной смертностью. Необходимо помнить и о долгосрочных последствиях, таких как формирование хронической болезни почек у пациентов, переход их на диализ, что тоже сопряжено с увеличением финансовых затрат государством. Для сравнения: сам тест NephroCheck стоит примерно 100 дол. США за 1 шт.

Отечественные авторы также ведут работы, направленные на исследования биомаркеров ОПП. Г.Е. Магзумова и соавт. [17] опубликовали одноцентровое проспективное исследование, основанное на выявлении маркеров субклинического острого контраст-индуцированного повреждения почек у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Группу обследуемых составили 48 больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству в возрасте от 44 до 86 лет. В группу контроля вошли 10 практически здоровых добровольцев соответствующего возраста. Помимо стандартных методов обследования определены уровни креатинина и NGAL в крови до и после исследования через 6 и 48 ч после проведения коронароангиографии. Выявлено, что подавляющее число пациентов, принявших участие в исследовании, имели уровень сывороточного креатинина менее 115 мкмоль/л (52%), так же как и добровольцы контрольной группы. У 48% пациентов зарегистрировано умеренное повышение уровня креатинина до 240 мкмоль/л. Между уровнем исходного сывороточного креатинина и уровнем липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у данной группы корреляция не обнаружена. Концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в сыворотке у 21 пациента превысила 11,6 нг/мл, что может свидетельствовать о субклиническом остром контраст-индуцированном повреждении почек с повышенным риском неблагоприятных осложнений. Маленькая выборка пациентов относится к ограничениям данного исследования.

Таким образом, исходя из следующих недостатков креатинина в качестве предиктора ОПП, отметим: маркер исключительно гломерулярной функции, зависимость от многих параметров – масса тела, пол, количество мышечной массы, возрастает в крови в случае, когда 50% нефронов потеряно, влияние лекарственных средств на уровень креатинина, задержка в диагностике ОПП, применение и открытие новых биомаркеров остаются актуальными.

Заключение

Хотелось отметить, что огромный прогресс достигнут в области изучения биомаркеров ОПП, и это с каждым днем

приближает нас к пониманию патофизиологии данного осложнения и улучшению качества диагностики и лечения. Перспектива применения маркеров ОПП в практической деятельности становится более четкой и, безусловно, это является ключом к дальнейшему прорыву в данной области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. 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
2. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of Cell-Cycle Arrest Biomarkers for Acute Kidney Injury Using Clinical Adjudication. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (8): 932–9. DOI: 10.1164/rccm.201401-0077OC
3. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. A Consensus Statement. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (10): e2019209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209
4. Guzzi LM, Bergler T, Binnall B, et al. Clinical use of TIMP-2/IGFBP7 biomarker testing to assess risk of acute kidney injury in critical care: guidance from an expert panel. *Crit Care* 2019; 23 (1): 225. DOI: 10.1186/s13054-019-2504-8
5. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (1): 1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1
6. Adler C, Heller T, Schregel F, et al. TIMP-2/IGFBP7 predicts acute kidney injury in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Crit Care* 2018; 22 (126): 1–8. DOI: 10.1186/s13054-018-2042-9
7. Noto A, Cortegiani A, David A. NephroCheck: should we consider urine osmolality? *Crit Care* 2019; 23 (1): 48. DOI: 10.1186/s13054-019-2341-9
8. Di Somma S, Magrini L, De Berardinis B, et al. Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department. *Crit Care* 2013; 17 (1): R29. DOI: 10.1186/cc12510
9. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68 (9): 1243–55. DOI: 10.1007/s00228-012-1259-9
10. Hoste E, Bihorac A, Al-Khatfaji A, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 943–53. DOI: 10.1007/s00134-019-05919-0
11. Gaede L, Liebetrau C, Blumenstein J, et al. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (5): 760–6. DOI: 10.1093/ndt/gfw007
12. Shah KS, Taub P, Patel M, et al. Proenkephalin predicts acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Clin Nephrol* 2015; 83 (1): 29–35. DOI: 10.5414/CN108387
13. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit Care* 2009; 13 (3): 211. DOI: 10.1186/cc7759
14. Oh DJ. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail* 2020; 42 (1): 154–65. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1721300
15. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, et al. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (6): 1970–4. DOI: 10.1093/ndt/gfm908
16. AlshaiKH HN, Katz NM, Gani F, et al. Financial impact of acute kidney injury after cardiac operations in the United States. *Ann Thorac Surg* 2018; 105 (2): 469–75. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.053
17. Марзумова Г.Е., Гайпов А.Э., Толеп К.О., и др. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) – ранний маркер острого повреждения почек. *Клин. медицина Казахстана*. 2014; 104–5 [Magzumova G.E., Gaipov A.E., Tolep K.O., et al. Lipokalin, assotsirovannyi s zhelatinazoi neitrofilov (NGAL) – rannii marker ostrogo povrezhdeniia pochek. *Klin. meditsina Kazakhstana*. 2014: 104–5 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щелкановцева Екатерина Сергеевна – ординатор каф. факультетской терапии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-терапевт ГБУЗ ГП №67. E-mail: mar-shhelkanovtseva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9098-4098

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ 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 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Ekaterina S. Schelkanovtseva – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Polyclinic №67. E-mail: mar-shhelkanovtseva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9098-4098

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: 23.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог

Н.П. Трубицына[✉], Н.В. Зайцева, А.С. Северина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]trubitsyna@mail.ru

Аннотация

Распространенность сахарного диабета (СД) прогрессивно увеличивается во всем мире. Диабетическая нефропатия (ДН) остается значимой причиной терминальной почечной недостаточности и ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистой патологии и смертности. Необходимость применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии для лечения пациентов с развернутыми сосудистыми осложнениями СД и находящихся на стадии терминальной почечной недостаточности имеет существенное социально-экономическое значение, а СД как одна из ведущих причин заболевания почек конкурирует за ограниченные ресурсы здравоохранения. Применение заместительной почечной терапии у пациентов с СД полностью не снимает остроту проблемы, поскольку выживаемость этой категории больных в сравнении с больными с другими почечными заболеваниями остается низкой, в первую очередь из-за сердечно-сосудистой патологии. Гликемический контроль, контроль артериального давления и уровня холестерина в крови, а также использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов, как показано в многочисленных исследованиях, уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний и замедляют прогрессирование ДН. Таким образом, ведение пациентов с СД и ДН должно осуществляться с помощью комплексной стратегии, направленной на снижение риска прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, нефропротекция, кардиопротекция, ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С. Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2021.200712

Review

Diabetic nephropathy: what should cardiologist remember

Natalia P. Trubitsyna[✉], Natalia V. Zaitseva, Anastasia S. Severina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[✉]trubitsyna@mail.ru

Abstract

Prevalence of diabetes mellitus (DM) progressively increases around the world. Diabetic nephropathy (DN) is significant reason of end-stage renal disease and it is associated with high risk of cardiovascular disease and mortality. Necessity of expensive renal replacement therapy for patients with prominent vascular diabetic complications and end-stage renal disease has significant socio-economic impact. DM, as a one of leading causes of kidney diseases, competes for stricted resources of public health. Renal replacement therapy in patients with DM does not solve the whole problem, because survival of such patients is low, comparing with another kidney diseases, first of all because of cardiovascular diseases. Good control of glycaemia, blood pressure and cholesterol level and prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins decrease cardiovascular risk and slow down DN progression, as it was shown in many clinical trials. So patients with DM and DN should receive complex therapy for risk reduction of kidney disease and cardiovascular disorders progression.

Keywords: diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, nephroprotection, cardioprotection, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS. Diabetic nephropathy: what should cardiologist remember. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200712

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире достигла масштабов эпидемии. Хотя СД поражает более 8% населения земного шара (более 450 млн человек), эта цифра, по прогнозам, достигнет к 2045 г. более 700 млн человек [1]. У более чем 40% пациентов СД может привести к развитию хронической болезни почек (ХБП), включая значительное число тех, у кого развивается почечная недостаточность, требующая диализа и/или трансплантации [2]. Согласно данным Государственного регистра СД (2017 г.) распространенность ХБП в России составляет в среднем около 30% при СД 1 и 2-го типов (СД 1 и СД 2). При этом доля терминальной стадии ХБП при СД 1 и СД 2 стабильно снижается в сравнении с данными 2013 г. В настоящее время в мире на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [гемодиализ (ГД), перитонеальный диализ (ПД) и трансплантация почки] находится более 2,5 млн человек, а к 2030 г. предполагается удвоение их численности [3]. По данным регистра Российского диализного общества (РДО), на 31.12.2018 в Российской Федерации лечение программным ГД получали 42 621 человек, ПД – 2585 человек. Среди пациентов с СД (по ранее опубликованным данным РДО) 13,8% составляют находящиеся на лечении ГД и 14,6% – на лечении ПД, хотя реальная потребность такая же, как в развитых странах (30–40%) [4].

Под термином «диабетическая нефропатия» – ДН (диабетический гломерулосклероз) понимают ряд типичных морфоло-

гических изменений почечной ткани, развивающихся при СД 1 и СД 2, которые сопровождаются формированием диффузного и узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию хронической почечной недостаточности [5]. Изучение ДН имеет долгую историю. Первое описание ДН принадлежит Гиппократу. В 1936 г. Р. Kimmelstiel и С. Wilson составили морфологическую картину узелкового гломерулосклероза у пациентов с СД. В середине 80-х годов прошлого столетия формируется современная концепция повреждения почек при СД и определяются принципы лечения ДН.

Длительность СД остается одним из ведущих факторов развития ДН: ДН развивается у 5,1% больных при длительности СД 1 менее 5 лет, при длительности СД 1 более 30 лет – у 48% пациентов, при СД 2 – у 3,5 и 20,3% соответственно [6].

Развитие ДН обусловлено результатом совокупного воздействия метаболических и гемодинамических факторов с участием генетической предрасположенности. Важную роль в развитии ДН играют окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, активация воспалительных факторов. Кроме того, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия также задействованы в механизмах повреждения почек [7]. Указанные механизмы определяют направленность терапевтических вмешательств. К сожалению, до настоящего времени часто имеет место диагностика ДН уже на продвинутых стадиях, что ограничивает возможности профилактического

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60–89
3a	Умеренно сниженная	45–59
3b	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

воздействия. В связи с этим представляет интерес изучение ранних маркеров повреждения почек, таких как KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- β 1, NGAL, NAG [8].

Хроническое повреждение почек при СД ассоциируется с резким снижением общей выживаемости больных СД [9] и является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности [10]. Ее лечение ежегодно требует колоссальных средств, в связи с чем проблема СД и его почечных осложнений уже давно перестала быть только медицинской, но стала носить социально-экономический характер.

В настоящее время ХБП классифицируется с учетом скорости клубочковой фильтрации – СКФ (табл. 1) и уровня альбуминурии (табл. 2), поскольку СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

Несомненный интерес представляет изучение кардиоренальных взаимоотношений при СД. Как показали результаты многочисленных исследований, наличие ДН является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [11]. В классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен нефрокардиальный синдром 4-го типа, отражающий иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции и повышении риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Хотя за последние 10 лет заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заметно снизились в общей популяции, их показатели все еще остаются высокими среди пациентов с ХБП. По этой причине пациенты с ХБП должны быть тщательно обследованы на предмет факторов риска ССЗ, которые требуют агрессивного лечения. Патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, ожирение. Дополнительный вклад вносят нетрадиционные факторы риска, такие как альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперфосфатемия и др. [12, 13].

Лечение ДН

Немедикаментозные методы терапевтического воздействия являются важными компонентами в лечении ДН. Пациентам с ХБП необходимо вести активный образ жизни, рекомендовать физические нагрузки с учетом имеющихся ССЗ, направленные на снижение массы тела до оптимальных величин, прекращение курения. Целесообразно проведение консультации диетолога с разъяснением необходи-

мости ограничения поваренной соли, фосфатов, калия, продуктов, богатых пуринами, и белка в рационе.

Важнейшую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД играет компенсация углеводного обмена, поскольку именно гипергликемия является пусковым фактором повреждения почек. Роль контроля гликемии в профилактике развития и прогрессирования ДН подтверждена результатами крупнейших исследований: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [14–16]. Для каждого пациента индивидуально устанавливается целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который зависит от возраста пациента или ожидаемой продолжительности его жизни, длительности заболевания, наличия сосудистых осложнений, риска развития гипогликемий [17]. Контроль гликемии при ХБП стадии 3b и выше крайне затруднен. Снижение ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина значительно увеличивает риск гипогликемии, в связи с чем достоверность HbA_{1c} как показателя компенсации углеводного обмена на этих стадиях ХБП ограничена [18, 19]. Тем не менее необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП очевидна.

Пациенты с СД 2 с точки зрения нефро- и кардиопротекции в настоящее время находятся в более выигрышном положении. В арсенале диабетологов в последние годы появился ряд препаратов, позволяющих не только эффективно контролировать уровень сахара, но и предотвращать развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Рассмотрим группы препаратов, представляющих интерес как для эндокринологов, так и для кардиологов.

Имеются достаточные убедительные данные о положительных сердечно-сосудистых эффектах метформина, однако вопрос о месте данного препарата у пациентов с ХБП до сих пор остается открытым. До недавнего времени использование метформина при ХБП ограничивалось (отмена при СКФ ниже 60 мл/мин) [20], однако в настоящее время, с учетом новых данных о безопасности его использования при СКФ 30–45 мл/мин, эти границы значительно расширены [21, 22].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) могут быть интересными в связи с их влиянием на сердечно-сосудистую систему. Есть данные о том, что иДПП-4 могут способствовать умеренному снижению артериального давления (АД), положительно воздействовать на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий. Антиатеросклеротические свойства иДПП-4 могут быть связаны с противовоспалительной активностью, улучшением эндотелиальной функции, влиянием на метаболизм липидов [23]. Одним из важных преимуществ иДПП-4 является благоприятный профиль переносимости и безопасности (в том числе сердечно-сосудистой). Крупномасштабные исследования сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 CARMELINA (Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk), CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes), EXAMINE (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome), SAVOR-TIMI (Saxagliptin

Таблица 2. Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	Альбумин/креатинин мочи		Скорость экскреции альбумина, мг/24 ч	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена

Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction), TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin) не выявили негативного влияния линаглиптина, алоглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина на частоту атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, на течение хронической сердечной недостаточности (за исключением саксаглиптина), увеличение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением функции почек [24, 25]. Прием саксаглиптина в отличие от трех других иДПП-4 ассоциировался с небольшим, но статистически значимым увеличением частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности при сравнении с плацебо [26].

В настоящее время 2 класса сахароснижающих препаратов рассматриваются как препараты с доказанными нефро- и кардиопротективными свойствами: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1 (аГПП-1).

Ингибиторы НГЛТ-2 являются одним из новых классов пероральных сахароснижающих препаратов. Непосредственным эффектом ингибирования НГЛТ-2 в почках является уменьшение гипергликемии за счет увеличения выведения глюкозы с мочой, однако в качестве потенциальных нефропротективных эффектов отмечают уменьшение гиперфильтрации и снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в почках. Клинически это проявляется в снижении СКФ примерно на 4–6 мл/мин/1,73 м², которое, как правило, является полностью обратимым. Результаты проведенных клинических исследований эмпаглифлозина указывают на отсутствие необходимости коррекции дозы при снижении СКФ, однако величина глюкозурического эффекта обратно пропорциональна степени поражения почек [27]. В экспериментальных работах применение эмпаглифлозина приводило к явному уменьшению выраженности процессов воспаления, фиброза и тубулярного некроза [28]. При исходной гиперфильтрации (СКФ ≥ 135 мл/мин/1,73 м²) применение ингибиторов НГЛТ-2 приводит к нормализации функции почек, что особенно выражено при высокой исходной гипергликемии; указанный нефропротективный эффект сопоставим с эффектами ингибиторов РААС [29].

В исследовании EMPA-REG RENAL (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) при назначении эмпаглифлозина снижалась вероятность развития или скорость прогрессирования нефропатии (нарастание альбуминурии до уровня А3, двукратное увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, необходимость инициации ЗПТ или смерть от почечной недостаточности) по сравнению с плацебо (12,7% против 18,8%; отношение рисков – ОР 0,61 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,53–0,70; $p < 0,001$), в том числе при субанализе различных подгрупп. Кроме того, в подгруппах пациентов как с нормальной, так и сниженной СКФ (менее 60 мл/мин, $n=2250$) отмечалось уменьшение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [30, 31]. Почечные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 представляли собой вторичные конечные точки в исследованиях сердечно-сосудистых исходов, при оценке которых продемонстрировано относительное снижение риска почечных исходов примерно в 2 раза эффективнее, чем в исследованиях RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) и IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). В исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) у пациентов, получавших канаглифлозин, также отмечалась более низкая частота развития почечных осложнений (стойкое снижение СКФ на 40% и более, необходимость ЗПТ или смерть от почечной недостаточности): 5,5 случая против 9,0 случая на 1000 пациенто-лет; ОР 0,60 при 95% ДИ 0,47–0,77 [32, 33].

аГПП-1 – препараты с высокой сахароснижающей активностью, низким риском гипогликемии и дополнительным благоприятным эффектом в отношении снижения массы тела. В связи с локализацией рецепторов ГПП-1 (rГПП-1) в различных органах и тканях аГПП-1 обладают pleiotропными эффектами, в том числе нефропротективными, благодаря их противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптоидным свойствам [34]. Наличие rГПП-1 в эндотелии почечных капилляров и мезангии почек послужило предпосылкой для изучения нефропротективного потенциала данного класса препаратов [35]. Непосредственное воздействие аГПП-1 на почечные каналы приводит к натрийурезу и увеличению диуреза, что подтверждено в исследованиях [36, 37]. Кроме того, натрийуретические и гипотензивные эффекты аГПП-1 могут быть опосредованы стимуляцией предсердного натрийуретического пептида. Препарат лираглутид в исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) стал первым из этого класса препаратов, доказавшим преимущества в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности. Дополнительно к сердечно-сосудистым конечным точкам в исследовании оценены почечные исходы. Комбинированный показатель частоты развития микрососудистых осложнений заболеваний почек и глаз статистически значимо ниже в группе лираглутида (ОР 0,84 при 95% ДИ 0,73–0,97; $p=0,02$). Такое снижение в основном обусловлено более низкой частотой развития нефропатии в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (1,5 и 1,9 случая на 100 человеко-лет наблюдения соответственно; ОР 0,78 при 95% ДИ 0,67–0,92; $p=0,003$) [38].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) оценивало эффекты аГПП-1 дулаглутида (1,5 мг подкожно 1 раз в неделю) в развитии серьезных нежелательных кардиальных событий при дополнении к стандартной терапии СД 2. В исследование включены пациенты с подтвержденной патологией сердечно-сосудистой системы (31,5%) или кардиоваскулярными факторами риска (68,5%). Конечная комбинированная почечная точка значимо реже фиксировалась в группе пациентов, получавших дулаглутид [848 (17,1%)], чем в группе пациентов, получавших плацебо [970 (19,6%)] (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,93; $p=0,0004$). Анализ вторичных почечных исходов у пациентов среднего и пожилого возраста со средней расчетной СКФ 76,9 мл/мин/1,73 м² и наличием патологической альбуминурии в 35% случаев продемонстрировал значимое снижение риска развития комбинированной конечной почечной точки в сравнении с плацебо [39].

Пациенты с СД 1 лишены столь весомой медикаментозной органопротективной поддержки. Однако и у этой когорты пациентов, возможно, появится инновационная терапия. Так, на 55-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению СД (EASD 2019) представлена сессия под председательством P. Narendran, посвященная возможности применения ингибиторов НГЛТ-2 в дополнение к интенсивной инсулинотерапии у пациентов с СД 1 (это показание одобрено только Европейским медицинским агентством для дапаглифлозина и сотаглифлозина). Основными средствами предотвращения развития сосудистых осложнений при СД 1 по-прежнему являются компенсация углеводного обмена и поддержание целевых значений АД при помощи ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА).

Артериальная гипертензия, несомненно, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН. Блокада РААС остается наиболее важной в терапии ДН и обеспечивает основную нефро- и кардиопротективный эффект. ИАПФ стали первыми препаратами, внедренными в клиническую прак-

тику для блокирования активности РААС с целью профилактики развития и прогрессирования ДН и недиабетических хронических заболеваний почек прежде всего благодаря своим антигипертензивным, антипротеинурическим свойствам [40]. Длительное (более 30 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от их применения развивается только у 50% больных ДН. У части пациентов с ДН вновь начинаются процесс прогрессирующего снижения фильтрационной функции почек, нарастание альбуминурии. Причин такой недостаточной эффективности ИАПФ (феномен ускользания) несколько: активация альтернативных путей образования ангиотензина II (химазы, катепсина G, тонин и др.), злоупотребление солью, а также генетическая детерминированность. Параллельно повышается концентрация альдостерона, который стимулирует процессы склерозирования тканей и ремоделирования стенок сосудов и миокарда [41]. Более полную и селективную блокаду системы могут обеспечить БРА [42, 43]. За счет конкурентной блокады рецепторов ангиотензина II они подавляют вазоконстрикцию, секрецию альдостерона, уменьшают гипертрофию миокарда, а также улучшают функцию эндотелия. ИАПФ и БРА могут вызывать гипотензию, гиперкалиемию и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Ингибирование действия альдостерона и его влияние на расширение эфферентных артериол могут привести к гиперкалиемии и повышению уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов со стенозом почечных артерий. Следовательно, пациентам, начавшим блокаду РААС, или тем, кому требуется изменение дозы препарата, следует контролировать АД, уровень калия и креатинина в сыворотке крови.

Дислипидемия является значимым фактором прогрессирования заболеваний почек, в том числе и ДН. Согласно теории J. Moorhead (1991 г.) о нефротоксическом воздействии атерогенных фракций липидного профиля [44], механизм развития гломерулосклероза проходит те же этапы, что и формирование атеросклеротической бляшки [45, 46]. Таким образом, достижение целевых показателей липидного профиля является неотъемлемым компонентом нефропротективной стратегии. Терапевтические цели контроля липидного обмена у больных СД определены действующими алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [47].

Заключение

Пациенты с СД и ДН имеют более высокий риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин по сравнению с пациентами без СД и ДН. Гликемический контроль, контроль АД и уровня холестерина в крови, а также использование ингибиторов РААС и статинов, как показано в многочисленных исследованиях, уменьшает риск ССЗ и замедляет прогрессирование ДН. Таким образом, ведение пациентов с СД и ДН должно осуществляться с помощью комплексной стратегии, направленной на снижение риска прогрессирования заболевания почек и ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Williams R, Colagiuri S, Almutairi R, et al. IDF Diabetes Atlas 2019; 9: 2.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 6: 1–2. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395 (10225): 709–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- Мартынов С.А., Северина А.С., Ларина И.И., и др. Подготовка пациента с сахарным диабетом 1 типа на заместительной почечной терапии диализом к трансплантации почки. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (6): 18–30. DOI: 10.14341/probl12686 [Martynov S.A., Severina A.S., Larina I.I., et al. Podgotovka patsienta s sakharnym diabetom 1 tipa na zamestitel'noi pochechnoi terapii dializom k transplantatsii pochki. *Problemy endokrinologii*. 2020; 66 (6): 18–30 (in Russian)].
- Johnstone MT, Veves A. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Humana Press, 2005. DOI: 10.1385/1592599087
- 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 [Zheleznyakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019; 91 (10): 4–13 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (4): 1023–39. DOI: 10.1681/ASN.2016060666
- Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (12): 2329–37. DOI: 10.2215/CJN.01910310
- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK. Disease Mortality Associated With Microalbuminuria and Gross Proteinuria in Persons With Older-Onset Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160 (8): 1093–100. DOI: 10.1001/archinte.160.8.1093
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (1): 1–526. DOI: 10.1053/ajkd.2010.10.007
- Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH) a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010 (375): 1173–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367 (24): 2296–304. DOI: 10.1056/NEJMoa1210357
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8 (112): 7–37 [Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotektcii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014; 8 (112): 7–37 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
- Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37 (1): 9–16. DOI: 10.2337/dc13-2112
- Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56 (9): 1925–33. DOI: 10.1007/s00125-013-2940-y
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2359–65. DOI: 10.2337/dc14-0199
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (1): 1–144 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (1): 1–144 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1
- Robinson TW, Freedman BI. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. *J Ren Nutr* 2013; 23: 199. DOI: 10.1053/j.jrn.2013.01.021
- Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med* 2015; 4 (5): 948–64. DOI: 10.3390/jcm4050948
- Triggler CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5 (6): 245–68. DOI: 10.1177/2040622314546125
- Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 α expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 2011; 60 (3): 981–92. DOI: 10.2337/db10-0655
- Seco-Mayer PW, Thulin G, Zhang L, et al. Preactivation of AMPK by metformin may ameliorate the epithelial cell damage caused by renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301 (6): 1346–57. DOI: 10.1152/ajprenal.00420.2010
- Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (3): 455–64. DOI: 10.2337/dc15-2145
- Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, EACD). 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (4): 3839 [Rabochoia gruppa po sakharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC, EOK) i Evropeiskoi assotsiatsii po izucheniiu sakharnogo diabeta (EASD, EACD). 2019 Rekomendatsii ESC/EASD po sakharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (4): 3839 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839

25. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 84 [Bagrii A.E., Suprun E.V., Mikhailichenko E.S., Golodnikov I.A. Khronicheskaya serdetsnaia nedostatochnost' i sakharnyi diabet 2 tipa: sostoianie problemy. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (4): 84 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3858
26. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (25): 24–48 [Sidorov A.V. Klinicheskaya farmakologiya ingibitorov dipetidilpeptidazy 4: sravnitel'nyi obzor. Effektivnaia farmakoterapiia. 2020; 16 (25): 24–48 (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48
27. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing anti-diabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (5): 369–84. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0
28. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306 (2): 194–204. DOI: 10.1152/ajprenal.00520.2013
29. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
30. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al.; EMPA-REG OUTCOME[®] investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, Established Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137 (2): 119–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
31. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. Кардиология. 2018; 58 (2): 42–54 [Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Villeval'de S.V. Ingibitory SGLT2: obosnovanie i perspektivy primeneniia pri serdetsnoi nedostatochnosti. Kardiologiya. 2018; 58 (2): 42–54 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10087
32. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (7): 644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
33. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2016; 13: 119–26. DOI: 10.1177/1479164115616901
34. Greco EV, Russo G, Giandalia A, et al. GLP-1 receptor agonist and kidney protection. *Medicina* 2019; 55: 233. DOI: 10.3390/medicina55060233
35. Skov J, Dejgaard A, Frokiaer J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (4): E664–E671. DOI: 10.1210/jc.2012-3855
36. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 3055–61. DOI: 10.1210/jc.2003-031403
37. Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308 (8): E641–9. DOI: 10.1152/ajpendo.00429.2014
38. Аметов А.С., Невольникова А.О., Тertychnaia Е.А. Возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2: что нового? Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (3): 44–53 [Ametov A.S., Nevol'nikova A.O., Tertychnaia E.A. Vozmozhnosti agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida-1 v snizhenii serdечно-sosudistogo riska u patsientov s sakharnym diabetom tipa 2: chto novogo? Endokrinologiya: novosti, mnenia, obuchenie. 2019; 8 (3): 44–53 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13005
39. Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Сахарный диабет. 2020; 23 (1): 56–64 [Shamkhalova M.Sh., Sklyanik I.A., Shestakova M.V. Nefroprotektivnyi potentsial agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida 1. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (1): 56–64 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12379
40. Ярек-Мартынова И.Р., Шамхалова М.Ш. Органопротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2010; 2: 58–61 [Iarek-Martynova I.R., Shamkhalova M.Sh. Organoprotektivnye efekty blokatorov retseptorov angiotenzina II u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2010; 2: 58–61 (in Russian)].
41. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Терапевтический архив. 2008; 80 (1): 49–52 [Shamkhalova M.Sh., Trubitsyna N.P., Shestakova M.V. Fenomen chastichnogo uskol'zaniia blokady angiotenzina II u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i diabeticheskoi nefropatii. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2008; 80 (1): 49–52 (in Russian)].
42. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 851–60. DOI: 10.1056/NEJMoa011303
43. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994
44. Moorhead JF. Lipids and the pathogenesis of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 27 (1): 65–70. DOI: 10.1159/000127980
45. Scheuer H, Gwinner W, Holbach J, et al. Oxidant stress in hyperlipidemia induced renal damage. *Am J Physiol* 2000 (278): 63–74. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F63
46. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004 (24): 46–53. DOI: 10.1159/000075925
47. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9. Сахарный диабет. 2019 (22): 1–144 [Dedova I.I., Shestakovoi M.V., Maiorova A.Iu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. Diabetes mellitus. 2019 (22): 1–144 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трубицына Наталья Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: trubicina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3838-8285

Зайцева Наталья Владиславовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9235-5594

Северина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

Natalia P. Trubitsyna – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: trubicina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3838-8285

Natalia V. Zaytseva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9235-5594

Anastasia S. Severina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Гиперурикемия как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек

О.Ю. Миронова[✉], П.Г. Лакотка, 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

Резюме

Цель. Оценить частоту контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперурикемией.

Материалы и методы. В наблюдательное открытое проспективное когортное исследование включены пациенты со стабильной ИБС, получающие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания к проведению исследований с внутриаартериальным введением контрастных веществ. Протокол зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153. Нами проведен субанализ группы пациентов с гиперурикемией (уровнем мочевой кислоты выше 7 мг/дл).

Результаты. Мы включили 1023 пациентов со стабильной ИБС. Страдали гиперурикемией 32 пациента. Частота КИ-ОПП в этой группе составила 6,25% (2 пациента), что оказалось в 2 раза ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты (13,1%). Различия статистически незначимы. У пациентов с гиперурикемией в 3 раза чаще отмечались протеинурия, на 7% чаще – сахарный диабет и на 4,5% – анемия, однако полученные данные также статистически незначимы, по-видимому, с учетом малого размера выборки.

Заключение. Частота КИ-ОПП у пациентов с гиперурикемией в 2 раза ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты. Необходимо проведение большего количества исследований у пациентов с метаболическим синдромом с большими выборками.

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, контраст-индуцированная нефропатия, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, гиперурикемия

Для цитирования: Миронова О.Ю., Лакотка П.Г., Фомин В.В. Гиперурикемия как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (1): 25–27. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200572

Original Article

Hyperuricemia as a risk factor of contrast-induced acute kidney injury

Olga Iu. Mironova[✉], Polina G. Lakotka, Viktor V. Fomin

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

[✉] mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim. To assess the prevalence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and hyperuricemia.

Materials and methods. Patients with stable CAD receiving optimal medical therapy and with indications to coronary angiography and possible coronary angioplasty were included in an observational open prospective cohort study. The protocol of the study was registered in clinicaltrials.gov with ID NCT04014153. We conducted a sub-analysis of the group of patients with hyperuricemia (uric acid level >7 mg/dl).

Results. We included 1023 patients with stable CAD. 32 patients suffered from hyperuricemia. The rate of CI-AKI in this group was 6.25% (2 patients), that was lower than in patients with normal levels of uric acid (13.1%). The difference was not statistically significant probably due to the small number of patients with hyperuricemia. The patients with hyperuricemia had proteinuria 3 times more frequently, than patients without, the rate of diabetes mellitus was 7% higher as well as anemia by 4.5% but didn't reach statistical significance.

Conclusion. The rate of CI-AKI in patients with hyperuricemia was twice lower than in patients with normal levels of uric acid. More research needs to be conducted in patients with metabolic syndrome in larger groups.

Keywords: contrast-induced acute kidney injury, contrast-associated acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, hyperuricemia

For citation: Mironova Olu, Lakotka PG, Fomin VV. Hyperuricemia as a risk factor of contrast-induced acute kidney injury. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (1): 25–27. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200572

Введение

Гиперурикемия является фактором риска развития и прогрессирования множества заболеваний. Тем не менее взаимосвязь повышенного уровня мочевой кислоты и контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) по-прежнему изучена не в полной мере. Проведены ретроспективные исследования и даже выполнен систематический анализ, посвященные изучению острого повреждения почек (ОПП) без связи с введением контрастных веществ [1–3]. Исследователи установили неоспоримую роль повышенного уровня мочевой кислоты в повышении риска развития ОПП. Однако важно отметить, что в указанных исследованиях повышенный уровень мочевой кислоты трактовался по-разному. По всей видимости, это связано с отсутствием четкого определения понятия «бессимптомная гиперурикемия» [4].

Все больше пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) нуждаются в проведении чрескожных коронарных вмешательств. А их проведение становится все более доступным по мере развития сети сосудистых центров во всем

мире. Увеличение объема подобных вмешательств, в том числе у пожилых больных и пациентов с сопутствующими заболеваниями, сопряжено с увеличением риска развития КИ-ОПП. Как известно, пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ЭКГ нуждаются в максимально быстром проведении реперфузионной терапии. «Золотым стандартом» является именно первичное чрескожное коронарное вмешательство [5]. W. Guo и соавт. запланировали провести анализ данных 560 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ с учетом уровней мочевой кислоты и различных определений КИ-ОПП [6]. Однако окончательные данные так и не опубликованы.

Гиперурикемия как фактор риска развития КИ-ОПП у прогностически более «благополучной» группы пациентов со стабильной ИБС остается недостаточно изученной. Именно поэтому нами проведен анализ его клинической значимости среди больных со стабильной ИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию и имеющих показания к проведению исследований с внутриаартериальным введением контрастных веществ.

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
Возраст, лет	63,6±10,3	
Мужской пол	27	84,4
Масса тела, кг	88,4±13,1	
ИМТ, кг/м ²	29,7±3,7	
Реакция на йод в анамнезе	1	3,1
Аллергия в анамнезе	6	18,8
Анемия	4	12,5
Сердечная недостаточность	3	9,4
АГ	31	96,9
СД	9	28,1
Заболевания почек	12	37,5
Всего больных	32	100

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; для возраста, массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

Материалы и методы

Исследование являлось открытым проспективным когортным клиническим исследованием и зарегистрировано в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153. В работу включались пациенты старше 18 лет, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом «хроническая ИБС», получавшие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания для проведения исследований или вмешательств с внутриаартериальным введением йодсодержащего контрастного вещества, подписавшие информированное согласие.

КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO [7] 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 48–72 ч. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-EPI.

Артериальная гипертензия (АГ) определялась нами в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [8] как повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического – ≥ 90 мм рт. ст. при офисном измерении.

Протеинурией считалось выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в порции.

Хроническую сердечную недостаточность принято рассматривать в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [9] как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов, которыми могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений, ведущих к

снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое или при физической нагрузке.

Диагноз «сахарный диабет» (СД) устанавливался после проведения консультации эндокринолога в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2017 г. [10].

Гиперурикемию в нашем исследовании выявляли при уровне мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л) [11].

Анемия определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения как состояние, когда уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин [12].

В работу включены 1023 пациента. Из них гиперурикемия выявлялась лишь у 32 (3,1%) пациентов, а у остальных 991 (96,9%) уровень мочевой кислоты находился в пределах нормальных значений. Очевидно, что столь малое в процентном отношении число пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты повлияло на дальнейшие результаты статистической обработки полученных данных. Однако перед нами ставилась задача изучить всю совокупность коморбидных пациентов с хронической ИБС, имеющих показания к проведению исследований с внутриаартериальным введением контрастного вещества.

Клиническая характеристика пациентов с гиперурикемией представлена в табл. 1.

Всем больным перед вмешательством с введением йодсодержащего контрастного вещества выполнялись общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие исследования в случае необходимости.

Первичной конечной точкой являлось развитие КИ-ОПП в соответствии с критериями KDIGO.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились с использованием Prism 9 for macOS (version 9.0.0; Сан Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com) 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, абсолютные и относительные частоты (в %). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$, оценивались при проведении непарного t-теста между группами с отличающимися признаками.

Результаты

Учитывая небольшое число пациентов с гиперурикемией в проведенном нами субанализе, принято решение использовать лишь определение КИ-ОПП, учитывающее относительный прирост уровня сывороточного креатинина (на 25% от исходного).

Характеристика	Число больных с гиперурикемией	Число больных без гиперурикемии	95% ДИ	p
Возраст	63,6±10,3	61,6±10,9	-5,85–1,8	0,3
Женский пол, n (%)	5 (15,6)	277 (28)	-0,034–0,28	0,125
Сердечная недостаточность, n (%)	3 (9,4)	73 (73,7)	-0,113–0,07	0,67
Протеинурия, n (%)	3 (9,4)	35 (3,5)	-0,125–0,008	0,086
СД, n (%)	9 (28,1)	208 (21)	-0,216–0,073	0,33
Анемия, n (%)	4 (12,5)	79 (8)	-0,14–0,05	0,356
Всего больных, n (%)	32 (100)	991 (100)		

Примечание. Протеинурия – выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце, анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 и 12 г/дл у женщин. Для возраста данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение, M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение.

КИ-ОПП развилось у 2 (6,25%) больных, что ниже частоты развития этого осложнения в среднем у больных со стабильной ИБС в общей выборке (132 пациента, 12,9%). При этом важно отметить, что пациенты мужского пола в большей степени склонны к развитию гиперурикемии, а признанным фактором риска развития КИ-ОПП является именно женский пол [13]. В нашей выборке пациентов с гиперурикемией подавляющее большинство (84,4%) – мужчины, что, вероятно, могло повлиять на полученный результат.

В табл. 2 приведена сравнительная характеристика пациентов с гиперурикемией и без нее. Как можно видеть, статистической значимости ни по одной переменной не выявлено. При этом у пациентов с гиперурикемией в 3 раза чаще отмечались протеинурия, на 7% чаще – СД и на 4,5% – анемия. Указанные факторы риска свидетельствуют о более высокой вероятности развития и прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с гиперурикемией, что продемонстрировано в многочисленных исследованиях.

Обсуждение

В исследуемой группе пациентов со стабильной ИБС и гиперурикемией, которым проводились исследования с внутриаартериальным введением контрастных веществ, частота КИ-ОПП оказалась ниже, чем в среднем у пациентов без гиперурикемии (6,25 и 13,1% соответственно, $p=0,254$, 95% ДИ -0,05–0,187). Различия оказались статистически недостоверны в силу малой мощности выборки.

При этом важными выводами проведенного анализа являются выявление тенденции к большей частоте протеинурии, СД и анемии у исследуемых пациентов. Подавляющее большинство пациентов – мужчины с избыточной массой тела, страдающие АГ. Вероятно, в дальнейшем имеет смысл изучать риск развития КИ-ОПП именно у пациентов с метаболическим синдромом, подбирая группы с равным числом мужчин и женщин.

Несмотря на малый объем выборки, к достоинствам нашей работы можно отнести ее проспективный характер и длительный период наблюдения за пациентами.

При дальнейшем изучении мер профилактики КИ-ОПП помимо подробной оценки риска до введения контрастного вещества стоит обратить внимание на степень гидратации пациентов, поскольку, как известно, при относительной гемодиллюции уровень мочевой кислоты, как и уровень сывороточного креатинина, будет снижаться. Такие исследования следует проводить с тщательным контролем волемического статуса пациента и оценкой фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии.

Кроме того, необходимо будет уделить внимание исходной оценке проводимой терапии и отмене препаратов, повышающих уровень мочевой кислоты (например, диуретиков, ко-

торые также могут увеличивать риск развития КИ-ОПП), и потенциально нефротоксичных препаратов во избежание лекарственно-индуцированного ОПП.

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС и гиперурикемией частота КИ-ОПП оказалась в 2 раза ниже, чем в общей выборке. У пациентов с гиперурикемией в 3 раза чаще отмечалась протеинурия, на 7% чаще – СД и на 4,5% – анемия, однако различия статистически незначимы. Необходимо проведение более крупных исследований пациентов с метаболическим синдромом с учетом проводимой терапии, влияющей на уровень мочевой кислоты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Harrison AM, Erickson SB. Admission hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin Kidney J* 2016; 9 (1): 51–6.
- Kang MW, Chin HJ, Joo KW, et al. Hyperuricemia is associated with acute kidney injury and all-cause mortality in hospitalized patients. *Nephrology* 2019; 24 (7): 718–24.
- Xu X, Hu J, Song N, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18 (1): 1–14. DOI: 10.1186/s12882-016-0433-1
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 29–42.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361 (9351): 13–20.
- Guo W, Song F, Chen S, et al. The relationship between hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury undergoing primary percutaneous coronary intervention: Secondary analysis protocol for the ATTEMPT RESCIND-1 study. *Trials* 2020; 21 (1): 1–5.
- KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (1): 124–38. Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
- 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.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200m.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellit* 2017; 20 (1S): 1–112.
- Khanna D, Fitzgarrd J, Khanna P, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (10): 1431–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3683400%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC368044>
- Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. Женева, 1970 [Alimentary anemias. Report of the WHO scientific group. Geneva, 1970 (in Russian)].
- 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

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

Лакотка Полина Геннадьевна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6055-7375

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

Polina G. Lakotka – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6055-7375

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: 12.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Резистентная артериальная гипертензия

А.В. Родионов[✉], И.Г. Юдин, В.В. Фомин

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

[✉]avrodion@mail.ru

Аннотация

В обзоре представлены современные данные о тактике обследования и лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Распространенность РАГ составляет около 10–15%, при этом значительная часть случаев приходится на долю псевдорезистентности, связанной с низкой приверженностью терапии, нарушением техники измерения артериального давления, а также повышенной жесткостью артерий у пожилых людей. У большинства пациентов с РАГ необходимо исключать вторичные АГ, среди них чаще всего встречаются лекарственные АГ, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, назальных симпатомиметиков, оральных контрацептивов, а также синдром обструктивного апноэ сна и первичный гиперальдостеронизм. Вторичные АГ зачастую протекают малосимптомно, поэтому дообследование показано пациентам без классических признаков, свойственных этим заболеваниям. Фармакотерапия РАГ заключается в назначении высокодозовой комбинации антигипертензивных препаратов. К препаратам 1-й линии (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты кальция, тиазидные диуретики) прежде всего следует добавлять антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые имеют хорошую доказательную базу (исследования PATHWAY-2, ReHOT), а затем другие препараты резерва. Продолжается изучение интервенционных методов лечения РАГ. На сегодняшний день доказана эффективность ренальной денервации. Продолжается изучение методики амплификации каротидного барорефлекса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ренальная денервация

Для цитирования: Родионов А.В., Юдин И.Г., Фомин В.В. Резистентная артериальная гипертензия. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200697

Review

Resistant arterial hypertension

Anton V. Rodionov[✉], Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin

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

[✉]avrodion@mail.ru

Abstract

The review provides modern data on the examination and treatment tactics of patients with resistant arterial hypertension (RAH). The prevalence of RAH is about 10–15%, with a significant proportion of pseudo-resistance cases associated with low adherence to therapy, inaccurate blood pressure measurement technique, and increased arterial stiffness in the elderly. In patients with RAH, it is necessary to exclude secondary hypertension, of which drug hypertension associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nasal sympathomimetics, oral contraceptives, as well as those caused by obstructive sleep apnea syndrome or primary hyperaldosteronism are prevalent. Secondary hypertension is often asymptomatic, therefore, additional examination is required for patients without the classic signs of these diseases. Pharmacotherapy of RAH includes a high-dose combination of antihypertensive drugs. In the first instance, first-line drugs (the renin-angiotensin system blockers, calcium antagonists, thiazide diuretics) should be combined with mineralocorticoid receptor antagonists, which have a good evidence base (PATHWAY-2, ReHOT studies), and then other reserve drugs. The study of interventional methods for the treatment of RAH continues. To date, the effectiveness of renal denervation has been proven. The study of the method of carotid baroreflex amplification continues.

Keywords: arterial hypertension, resistant arterial hypertension, secondary arterial hypertension, antihypertensive therapy, renal denervation

For citation: Rodionov AV, Yudin IG, Fomin VV. Resistant arterial hypertension. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200697

Резистентная артериальная гипертензия (РАГ) – это клиническая ситуация, в которой одновременное назначение трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых тиазидный диуретик, в адекватных дозах не приводит к достижению целевого артериального давления (АД). Распространенность РАГ точно не известна, однако большинство авторов полагают, что среди всех пациентов с повышенным АД доля больных РАГ составляет примерно 10–15%. В настоящее время пациентов с РАГ становится все больше, что связано с понижением целевых значений АД, а также увеличением распространенности в популяции сахарного диабета, ожирения и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Прежде чем детально обследовать пациента с РАГ и приступить к модификации терапии, необходимо подтвердить истинную резистентность АГ, поскольку, по некоторым данным, частота псевдорезистентности может превышать 30%.

Основная причина недостижения целевого АД у больных АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями – это низкая приверженность врачебным рекомендациям (низкая комплаентность). Показано, что около 40% пациентов с впервые поставленным диагнозом АГ прекращают лечиться в течение 1-го года. На протяжении последнего десятилетия вопросам оценки и повышения приверженности посвящено довольно много работ, отдельные разделы рекомендаций Европейского общества кардиологов посвящены способам

увеличения комплаентности [1]. Доверительные взаимоотношения врача и пациента, обучение пациента и его родственников, поведенческая и практическая поддержка со стороны врача, а также родных и близких – все это необходимые элементы для решения проблемы приверженности.

К гипердиагностике АГ может привести нарушение техники измерения АД (поспешное измерение АД после физической или эмоциональной нагрузки, неправильная посадка пациента, использование манжеты малого размера, не соответствующей окружности плеча, неисправный измеритель АД). Очевидной причиной псевдорезистентности также является хорошо известный феномен «гипертонии белого халата».

Известно, что с возрастом у некоторых пациентов повышается жесткость магистральных артерий, что также может стать причиной псевдорезистентности. Давление внутри манжеты превышает давление крови внутри артерии в связи с наличием кальциноза крупных артерий, в том числе плечевой. В этом случае отмечают очевидное несоответствие между уровнем АД и выраженностью поражений органов-мишеней, а на фоне активной антигипертензивной терапии развиваются симптомы гипотонии.

Таким образом, для исключения псевдорезистентности необходимо тщательно оценивать комплаентность, соблюдать правила измерения АД; кроме того, всем пациентам с РАГ необходимо проводить суточное мониторирование АД [2].

Следующим шагом ведения пациентов с РАГ должен стать анализ сопутствующей терапии, поскольку некоторые лекарственные препараты могут значительно повышать АД. Прежде всего речь идет о широко назначаемых и отпускаемых безрецептурно *нестероидных противовоспалительных препаратах* (НПВП). Механизм прогипертензивного действия НПВП связан с подавлением синтеза простагландина E₂ и простаглицлина I₂, задержкой натрия и воды, почечной вазоконстрикцией. Повышение АД, связанное с применением НПВП, является класс-эффектом и не зависит от селективности в отношении циклооксигеназы-2. Применение НПВП не может быть единственной причиной РАГ у здорового человека, но у пациентов, исходно страдающих АГ, сахарным диабетом, заболеваниями почек, эти препараты могут утяжелять течение ранее стабильной АГ [3–5]. Нередко в клинической практике встречается злоупотребление *назальными симпатомиметиками*, как правило, речь идет о самоназначении препаратов пациентами с искривлением носовой перегородки, полипозом носа и другими хроническими заболеваниями ЛОР-органов. Наконец, обсуждая проблему лекарственных АГ, следует упомянуть *оральные контрацептивы*, прием которых приводит к повышению АД примерно у 5% женщин, причем АГ развивается как на фоне «старых», так и современных низкодозовых двухфазных препаратов.

Лекарственные препараты, обладающие прогипертензивным действием:

- НПВП;
- симпатомиметики (в том числе капли в нос);
- оральные контрацептивы;
- иммунодепрессанты (циклоспорин А, такролимус);
- эритропоэтин;
- ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов – VEGF-ингибиторы (бевацизумаб);
- антидепрессанты;
- лакрица;
- стимуляторы (амфетамин и производные);
- некоторые биологически активные добавки, в том числе содержащие эфедру.

РАГ – одно из несомненных показаний для исключения вторичных АГ, которые представляют собой достаточно гетерогенную и плохо распознаваемую группу заболеваний. Причины гиподиагностики симптоматических АГ более 20 лет назад сформулировал профессор В.И. Маколкин: это отсутствие должной осторожности врачей, типичной клинической картины и своевременного полноценного обследования.

Классификация вторичных АГ представлена в табл. 1 [6].

О возможности вторичных АГ следует задуматься в следующих ситуациях:

- возраст моложе 45 лет;
- внезапное начало АГ с частыми кризами или стабилизация АД на высоких значениях;
- систоло-диастолическая АГ с диастолическим АД > 11 мм рт. ст.;
- отсутствие ответа на адекватную антигипертензивную терапию (неэффективность трех и более антигипертензивных препаратов в максимально терапевтических или максимально переносимых дозах);
- быстрое развитие клинически значимых поражений органов-мишеней (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, почечная недостаточность, ретинопатия);
- отсутствие АГ у близких родственников.

Перечислены лишь неспецифические признаки, на которые нужно обращать внимание у всех пациентов. Кроме того, у пациентов с РАГ следует активно искать и типичные проявления той или иной формы вторичной АГ, например изменение внешности при гиперкортицизме, симпатоадреналовые кризы при феохромоцитоме и т.д. [7]. В табл. 2

Таблица 1. Основные причины вторичных АГ

Почечные

Ренопаренхиматозные:

- хронический гломерулонефрит
- диабетическая нефропатия
- аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
- аномалии развития почечной паренхимы
- злокачественные новообразования почек
- ренин-продуцирующая опухоль (ренинома)
- травма почки («почка Пейджа»)

Вазоренальные:

- стеноз почечных артерий
- фибромускулярная дисплазия почечных артерий
- неспецифический аортоартериит
- аномалии развития почечных артерий

Эндокринные

Надпочечниковые:

- первичный гиперальдостеронизм
- опухоли хромаффинной ткани (феохромоцитомы)
- синдром Иценко–Кушинга (надпочечниковый синдром Кушинга)

Тиреоидные:

- тиреотоксикоз
- гипотиреоз

Гипофизарные:

- болезнь Иценко–Кушинга (гипофизарный синдром Кушинга)
- акромегалия

Гиперпаратиреоз

Гемодинамические

- Коарктация аорты
- Васкулиты, в том числе неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)
- Недостаточность аортального клапана

СОАС

представлены классические симптомы вторичных АГ и объем необходимых исследований в конкретной клинической ситуации [8].

Во многих случаях вторичная АГ протекает без классических «студенческих» симптомов и проявляется только устойчивой РАГ [9, 10]. Следовательно, если стандартная антигипертензивная терапия не позволяет нормализовать АД, следует вернуться к вопросу о необходимости дообследования на предмет вторичных АГ [11].

Следующий этап ведения пациентов с РАГ – собственно коррекция антигипертензивной терапии [12]. Как правило, на момент обращения к врачу пациент уже принимает несколько антигипертензивных препаратов различных классов, соответственно, возникает вопрос: нужно ли полностью менять схему лечения или же просто добавлять к имеющейся терапии следующие линии препаратов? Очевидно, что в составе сложной комбинации препаратов невозможно вычленив «работающие» и «неработающие» препараты, поэтому наиболее разумной тактикой эксперты считают полную замену схемы лечения («перезагрузку»), в рамках которой пациенты получают новую трехкомпонентную комбинацию блокатора ренин-ангиотензиновой системы, диуретика и антагониста кальция, назначаемых в максимально переносимых или максимальных терапевтических дозах [13]. У 30–50% пациентов этап «перезагрузки» позволяет достичь целевого АД, что приводит к исчезновению формальных критериев РАГ. Таким образом, у значительной доли пациентов модификация факторов риска, повышение приверженности терапии и назначение адекватной трехкомпонентной терапии позволяет достичь целевого АД.

Не следует недооценивать и классические немедикаментозные методы снижения АД, в частности ограничение поваренной соли в рационе и снижение массы тела. В небольших работах показано, что пациенты, употребляющие меньше поваренной соли с пищей, значительно лучше реагировали на медикаментозную терапию [12].

В качестве препарата 4-й линии при отсутствии противопоказаний рекомендуют назначать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, главным образом спиронолактон.

Таблица 2. Клиническая картина вторичных АГ и объем необходимых исследований		
Симптомы	Возможные заболевания	Дальнейшая тактика обследования
Храп, ожирение, дневная сонливость	СОАС	Эпвортская шкала сонливости, полисомнография
Гипокалиемиия, судороги, парестезия	Первичный гиперальдостеронизм	Альдостерон-рениновое отношение (соотношение)
Повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации, протеинурия, гиперурикемия, отеки	Заболевания почек	Ультразвуковое исследование почек, биопсия
Атеросклероз различных локализаций, шумы в проекции почечных артерий	Реноваскулярная АГ	Мультиспиральная компьютерная томография – ангиография почечных артерий
Снижение или отсутствие пульсации на артериях ног, типичные рентгенологические изменения	Коарктация аорты	Допплерография или мультиспиральная компьютерная томография аорты
Повышение массы тела, багровые стрии, гирсутизм, аменорея, лунообразное лицо, перераспределение жировой клетчатки по верхнему типу, гипокалиемиия	Синдром Кушинга	Малый дексаметазоновый тест, определение ночного кортизола в слюне, суточная экскреция кортизола с мочой
Кризовая АГ, головная боль, потливость, тахикардия	Феохромоцитома	Определение экскреции метанефринов (метанефрин, норметанефрин) с мочой
Утомляемость, увеличение массы тела, диастолическая АГ, мышечная слабость	Гипотиреоз	Определение уровня тиреотропного гормона
Снижение массы тела, тахикардия, систолическая АГ, экзофтальм, тремор	Тиреотоксикоз	Определение уровня тиреотропного гормона
Нефролитиаз, остеопороз, сонливость, депрессия, мышечная слабость	Гиперпаратиреоз	Определение сывороточного кальция, паратиреоидного гормона
Увеличение кистей, стоп, языка, головная боль, нарушения зрения	Акромегалия	Определение гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора-I

Доказательная база для спиронолактона в качестве 4-го препарата для лечения РАГ весьма велика. Это и относительно старые исследования ASPIRANT и PHARES, выполненные 10 лет назад, и последние сравнительные исследования PATHWAY-2 и ReNOT. В исследовании PATHWAY-2 с перекрестным дизайном и плацебо-контролем сравнивали антигипертензивную эффективность спиронолактона, бисопролола и доксазозина. По результатам исследования спиронолактон достоверно эффективнее препаратов сравнения, особенно у пациентов со сниженным уровнем ренина [14]. В исследовании ReNOT спиронолактон 12,5–50 мг в качестве 4-го препарата сравнивали с клонидином 0,1–0,3 мг – $n=92$ vs $n=95$. Различия недостоверны, но в группе спиронолактона снижение АД было более выраженным [15]. Эплеренон хуже изучен у пациентов с РАГ, однако есть основания полагать, что по антигипертензивному действию он уступает спиронолактону [16].

В небольшом исследовании DENERVHTA сравнивали эффективность спиронолактона и ренальной денервации (РДН) катетером Medtronic Symplicity в качестве 4-го компонента терапии при РАГ. Спиронолактон превзошел по эффективности РДН, однако необходимо принимать во внимание, что в рамках этого исследования использовали катетеры I поколения (Symplicity), кроме того, выборка была достаточно скромной ($n=38$) [17].

Очередность назначения препаратов резерва 5–6-й линии полностью остается на усмотрение лечащего врача, поскольку серьезных исследований многокомпонентной терапии не существует. Как правило, назначают агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол). Гораздо реже применяют α -адреноблокаторы (доксазозин, теразозин), хотя они обладают довольно выраженным гипотензивным действием в высоких дозах. Иногда в качестве «терапии отчаяния» назначают пролонгированные нитраты, пытаясь использовать их побочное действие – снижение АД – в качестве основного.

На протяжении 10 лет продолжается разработка инструментальных немедикаментозных методов лечения АГ, на сегодняшний день в реальной клинической практике во многих странах применяют РДН [18]. Последние контроли-

руемые исследования с фальш-процедурой (SPYRAL-HTN ON MED, SPYRAL-HTN OFF MED, RADIANCE-HTN SOLO) продемонстрировали достоверную, но достаточно скромную антигипертензивную эффективность (снижение САД на 7–8 мм рт. ст.), сопоставимую с действием одного препарата. Применение РДН ограничивается также ее высокой стоимостью.

Продолжается изучение амплификации каротидного барорефлекса – одного из интервенционных методов лечения РАГ. Суть метода заключается в имплантации специального устройства, «растягивающего» луковичку сонной артерии во время систолы, что ведет к снижению влияния симпатической нервной системы и активации блуждающего нерва. В результате снижается частота сердечных сокращений, увеличивается время наполнения левого желудочка и снижение сердечного выброса, что в конечном итоге приводит к снижению АД. Так, в исследовании CALM-FIM [19] у 11 из 15 пациентов достоверно отмечалось снижение АД более чем 10/5 мм рт. ст. Применение метода, однако, ограничивается риском развития осложнений: у двух пациентов возникла ортостатическая гипотензия, а в более ранних работах описывались такие последствия вмешательства, как парез языка и отек легких. В настоящее время в реальной клинической практике метод практически не применяется и находится на стадии изучения, хотя определенные поводы для осторожного оптимизма есть.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что в настоящее время проблема РАГ остается актуальной. Стандартом консервативной терапии РАГ можно назвать комбинацию блокатора ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и тиазидного диуретика с добавлением в качестве препарата 4-й линии небольшой дозы спиронолактона. По-прежнему нет крупных исследований относительно дальнейшего ведения таких пациентов, неясно, в какой последовательности и каким образом комбинировать β -адреноблокаторы, α -адреноблокаторы, препараты центрального действия и т.д. Новые немедикаментозные методы лечения РАГ, такие как РДН, амплификация каротидного барорефлекса, требуют

дополнительного изучения и пока не могут в полной мере заменить привычную лекарственную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 2018; 36: 2284–309.
- Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Management of resistant hypertension: Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *J Hum Hypertens* 2016; 30 (11): 657–63.
- Sowers J, White W, Pitt B. The Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonsteroidal Anti-inflammatory Therapy on 24-Hour Blood Pressure in Patients With Hypertension, Osteoarthritis, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161–9.
- Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Mod Rheumatol J* 2015; 1: 4.
- Combe B, Swergold G, McLay J, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009; 48 (4): 425–32.
- Frohlich ED. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (3): II.67–70.
- Gifford RW. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (3): II.101–5.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58 (5): 811–7.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117 (25): 510–26.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72: 53–90.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37 (36): 2768–801.
- Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res* 2019; 124 (7): 1061–70.
- Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: A prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30 (8): 1656–64.
- Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059–68.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension the REHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018; 71 (4): 681–90.
- Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: Focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 403–11.
- Oliveras A, Armario P, Clarà A, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: Results from the DENERVHTA study – A randomized controlled trial. *J Hypertens* 2016; 34 (9): 1863–71.
- Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2879–88.
- Bates MC, Stone GW, Chen CY, Spiering W. Device profile of the MobiusHD EVBA system for the treatment of resistant hypertension: overview of its mechanism of action, safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices* 2020; 17 (7): 649–58. DOI: 10.1080/17434440.2020.1779054

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Родионов Антон Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: avrodion@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1565-5440

Юдин Иван Григорьевич – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0028-2784

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 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Anton V. Rodionov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: avrodion@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1565-5440

Ivan G. Yudin – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0028-2784

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: 06.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные ответы

Д.А. Напалков✉, А.А. Соколова, А.И. Скрипка

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉dminap@mail.ru

Аннотация

Данная публикация посвящена тактике ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Среди ключевых вопросов, актуальных в данный период времени, мы посчитали возможным рассмотреть эпидемиологию, распространенность и патофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с COVID-19, а также лечебные стратегии в отношении необходимой госпитализации, контроля/восстановления ритма и профилактики тромбоэмболических осложнений. Отдельным вопросом рассматривается тактика в отношении назначения или продолжения терапии, направленной на профилактику тромбоэмболических осложнений и возможных неблагоприятных межлекарственных взаимодействий у пациентов, проходящих лечение от COVID-19 и получающих антикоагулянтную терапию прямыми оральными антикоагулянтами по поводу фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, COVID-19, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А., Скрипка А.И. Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные ответы. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200669

Best Practice

Features of the management of patients with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic: current questions and possible answers

Dmitry A. Napalkov✉, Anastasiya A. Sokolova, Alena I. Skripka

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉dminap@mail.ru

Abstract

This publication is devoted to the tactics of management of patients with atrial fibrillation during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19). Among the key issues of relevance during this period, we thought it possible to consider the epidemiology, prevalence, and pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation in patients with COVID-19, as well as treatment strategies with regard to obvious hospitalization, rhythm control/restoration and prevention of thromboembolic events. A separate issue is the tactics regarding the prescription or continuation of therapy aimed at the prevention of thromboembolic events and possible drug interactions in patients treated for COVID-19 and receiving anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, COVID-19, thromboembolic events, anticoagulant therapy

For citation: Napalkov DA, Sokolova AA, Skripka AI. Features of the management of patients with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic: current questions and possible answers, Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200669

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020 г. захватила мир, дала серьезный повод для размышления клиницистам и обозначила цели исследований для ученых, особенно в области кардиологии. В отличие от гриппа H1N1, который поражает в основном людей среднего возраста обоих полов, при COVID-19 заболеваемость и смертность выше у мужчин, лиц пожилого возраста и имеющих сердечно-сосудистую патологию. Кроме того, имеются данные о том, что умеренное и тяжелое течение COVID-19 может приводить к поражению миокарда (миокардит) и повышенному риску возникновения сердечных аритмий (в частности, фибрилляции предсердий – ФП). В нашей статье мы постарались ответить на основные вопросы из клинической практики, которые задают себе практикующие врачи, столкнувшиеся с влиянием нового вируса на спектр кардиологических заболеваний и особенности их проявлений.

Как часто развиваются разные виды аритмий у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19?

В публикациях из Китая, относящихся к начальным этапам пандемии, было отмечено выявление клинически значимых аритмий у 17% пациентов, госпитализированных с COVID-19. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции, когда пациент попадал в отделение интенсивной терапии и реанимации, частота выявляемых аритмий была существенно

выше и достигала 44% [1]. В одном из последних исследований A. Bhatla и соавт. [2] в анализ были включены 700 пациентов с верифицированным COVID-19, поступивших в госпиталь Университета Пенсильвании с 6 марта по 19 мая 2020 г. Средний возраст поступивших составил 50 лет; 45% из них были мужчины, 71% – афроамериканцы; 11% были переведены в отделение интенсивной терапии и реанимации. У этой группы пациентов было зафиксировано 9 случаев остановки сердца, у 25 пациентов впервые была выявлена ФП, у 9 – отмечались клинически значимые брадиаритмии и у 10 – пробежки желудочковой тахикардии.

Какова встречаемость ФП у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19?

На основании имеющихся данных можно говорить о том, что ФП встречается у 19–21% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов [3, 4]. В относительно недавно опубликованном материале Итальянского национального института здоровья было указано на наличие ФП в анамнезе 24,5% из общего числа 355 пациентов (средний возраст – 79,5 года; 70% мужчин), погибших от COVID-19 [5].

Какие патофизиологические механизмы приводят к манифестации ФП у пациентов с COVID-19?

За относительно короткое время пребывания в организме вируса COVID-19 сложно предположить, что он настолько сильно активирует процессы фиброза в миокарде: обычно

для этого требуются месяцы и годы [6]. Как правило, пациенты, у которых манифестировала ФП, имели более старший возраст и как минимум один дополнительный фактор риска (например, артериальную гипертензию) в сравнении с теми, у которых ФП не была зафиксирована [7].

В то же время влияние самой инфекции COVID-19 тоже невозможно исключить. В числе вероятных механизмов рассматриваются следующие [6]:

1. **Активация путей метаболизма, ассоциированных с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту-2** (карбокисептидаза человека, представляющая трансмембранный белок, N-концевой домен которого является местом присоединения и последующего проникновения в организм вируса SARS-CoV-2). Это происходит у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек, взаимосвязь которых с ФП хорошо известна.
2. **Цитокиновый шторм.** Резкое высвобождение провоспалительных цитокинов может приводить к апоптозу и гибели кардиомиоцитов, что, в свою очередь, вызывает нарушение процессов реполяризации и сердечные (в частности, предсердные) аритмии.
3. **Эндотелиальная дисфункция.** Она провоцируется рядом механизмов при COVID-19 и, в свою очередь, усиливает оксидативный стресс, продукцию провоспалительных цитокинов и ослабляет NO-зависимую вазодилатацию. Все это повышает риск развития ФП.
4. **Нарушения водно-электролитного баланса.** Гипокалиемия выявляется у 61% пациентов с COVID-19 [8] и связана с избыточной потерей калия с мочой и/или через желудочно-кишечный тракт.
5. **Гипоксия.** Целый ряд механизмов, в основе которых лежит гипоксия (например, активация симпатoadrenalной системы), повышает аритмическую нестабильность миокарда.

Какая стратегия используется для осуществления контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП на фоне COVID-19?

Основой лечения данных пациентов считается интенсивная терапия, направленная на устранение гипоксии, системного воспаления и ряда других триггеров развития ФП, таких как гипокалиемия, гипомagnesемия и ацидоз. Экстренную кардиоверсию следует рассмотреть у гемодинамически нестабильных пациентов с ФП (в том числе при инфаркте миокарда или развитии острой сердечной недостаточности). У крайне тяжелых пациентов с COVID-19 и гемодинамической нестабильностью вследствие пароксизма ФП предпочтительным вариантом восстановления синусового ритма является внутривенное введение амиодарона [9]. В то же время следует помнить о том, что у таких пациентов амиодарон может приводить к острому токсическому поражению легких и тяжелой гипотонии. Контроль частоты сердечных сокращений у таких пациентов рекомендуется осуществлять с помощью внутривенного введения дилтиазема [10]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 и ФП, получающих антиаритмики, при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности рекомендуются их отмена и назначение β-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция в сочетании с дигоксидом (или без него) [11]. Это позволяет уменьшить риск развития удлинения интервала QT, что может происходить на фоне применения этиотропной терапии (гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир/ритонавир), развития миокардита и/или электролитных нарушений. Все запланированные по поводу ФП процедуры абляции должны быть отложены минимум на 3 мес, за исключением клинических ситуаций (например, развитие сердечной недостаточности на фоне ФП).

Какие изменения развиваются в системе гемостаза при COVID-19?

Первые данные, полученные из Китая, свидетельствовали о том, что тромбоэмболические осложнения выявлялись с четко не дифференцированной частотой, т.е. у 15–85% пациентов с COVID-19 [12]. Нарушения в системе гемостаза при COVID-19, по-видимому, повышают риск тромбоэмболий и у пациентов с ФП. Это может быть связано с целым рядом механизмов:

1. Развитие эндотелиальной дисфункции на фоне COVID-19 приводит к повышению экспрессии фактора фон Виллебранда и P-селектина, что способствует повышенной адгезии тромбоцитов на сосудистой стенке [13].
2. Активация клеток эндотелия увеличивает синтез тканевого фактора, усиливающего внешний путь активации системы гемостаза с образованием α-тромбина, который приводит к продукции фибрина и активации тромбоцитов. Образование тромбина, в свою очередь, ведет к образованию тромбов и окклюзии сосудов микроциркуляторного русла [14].
3. Есть данные об определенном вкладе в повышенный риск тромбообразования образующихся при COVID-19 антител к антифосфолипидам [15].
4. Кроме того, в пораженных COVID-19 сосудах нарушается нормальный синтез оксида азота (NO), что также способствует повышенному риску тромбообразования [16].

Требуется ли всем пациентам с ФП, госпитализированным по поводу COVID-19, антикоагулянтная терапия?

Поскольку большинство пациентов с ФП и COVID-19, госпитализирующихся в стационар, имеют возраст 65 лет и старше, а 70% из них имеют одно и более сопутствующих состояний, повышающих риск тромбоэмболических событий, то им требуется проведение длительной терапии антикоагулянтами. У пациентов с COVID-19, ФП и стабильной гемодинамикой в качестве антикоагулянтов могут быть назначены нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [17]. Следует отметить, что ПОАК могут вступать в лекарственные взаимодействия с рядом этиотропных препаратов, назначаемых при COVID-19 (например, лопинавиром/ритонавиром), из-за чего может в разы повышаться риск кровотечений, однако данная противовирусная терапия уже практически не используется в большинстве стран в связи с ее неэффективностью. Терапию антагонистами витамина К можно рассмотреть у пациентов с искусственными клапанами сердца и антифосфолипидным синдромом. Так как гепарины практически не вступают в межлекарственные взаимодействия, а также обладают некоторым противовоспалительным действием, неудивительно, что низкомолекулярные гепарины позволили снизить 28-дневную летальность у пациентов с COVID-19 и признаками коагулопатии [11]. После выздоровления лечение пациентам с ФП целесообразно продолжать в соответствии с современными рекомендациями.

Помогает ли прием ПОАК у пациентов с ФП уменьшить риск тяжелого течения COVID-19?

Для ответа на этот вопрос были проанализированы данные Национального шведского регистра, где в качестве конечных точек использовались: госпитализация по поводу лабораторно подтвержденного COVID-19, перевод в отделение интенсивной терапии + смерть при лабораторно подтвержденном COVID-19 [18]. Пациенты были распределены на следующие группы: 103 703 пациента с ФП на фоне приема ПОАК, 36 875 пациентов с ФП без антикоагулянтов и 355 699 пациентов без антикоагулянтов, но имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые события. В данных группах было зафиксировано 0,35, 0,26 и 0,31% госпитализаций

Межлекарственные взаимодействия [19]		
	Гидрохлорохин	Азитромицин
<i>Препараты для контроля частоты сердечных сокращений</i>		
Верапамил	↑	–
Дигоксин	↑↑	–
<i>Препараты для контроля синусового ритма</i>		
Амиодарон	↑↑↑	↑↑↑
Пропафенон	–	↑↑↑
<i>Оральные антикоагулянты</i>		
Варфарин	–	–
Дабигатран	↑↑	↑↑
Ривароксабан	↑	↑↑
Апиксабан	↑	↑↑

соответственно; таким образом, был сделан вывод о том, что прием ПОАК при ФП не влияет на частоту госпитализаций в связи с COVID-19. Число переводов в реанимацию и летальных исходов составило 0,16, 0,15 и 0,13% соответственно; таким образом, прием ПОАК на фоне ФП не влиял на вероятность крайне тяжелого течения и летальность при COVID-19.

Какие межлекарственные взаимодействия возможны между препаратами для лечения COVID-19 и препаратами, используемыми для лечения ФП?

Основные потенциальные межлекарственные взаимодействия представлены в таблице.

Заключение

В настоящее время основные принципы ведения пациентов с ФП и COVID-19 почти полностью совпадают со стратегией их лечения в рутинной клинической практике. Особое внимание следует уделять межлекарственным взаимодействиям, а изучение влияния новой коронавирусной инфекции на риск развития ФП, по-видимому, еще будет продолжаться в ближайшие годы. В настоящее время нет данных о том, что наличие ФП ухудшает течение COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dminap@mail.ru; ORCID: 00000-0001-6241-2711

Соколова Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Скрипка Елена Игоревна – ассистент каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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 (11): 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020; 17 (9): 1439–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020; 41 (19): 1821–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388
- Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol* 2020; 59 (2): 329–36. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
- Gawałko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 30: 100631. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100631
- Sala S, Peretto G, De Luca G, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020; 43 (8): 891–93. DOI: 10.1111/pace.13987
- Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (6): e2011122. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
- Mujović N, Dobrev D, Marinković M, et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res* 2020; 151: 104521. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104521
- Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001; 29 (6): 1149–53. DOI: 10.1097/00003246-200106000-00011
- Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Accessed: 10.06.2020
- Ribes A, Vardon-Bouines F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul* 2020; 77: 100735. DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100735
- Iba T, Levy JH, Wada H, et al. Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019; 17 (2): 415–9. DOI: 10.1111/jth.14354
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
- Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect* 2020; 22 (4–5): 149–50. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.006
- Russo V, Rago A, Carbone A, et al. Atrial Fibrillation in COVID-19: From Epidemiological Association to Pharmacological Implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76 (2): 138–45. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000854
- Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med* 2020. DOI: 10.1111/joim.13205
- Hu YF, Cheng WH, Hung Y, et al. Management of Atrial Fibrillation in COVID-19 Pandemic. *Circ J* 2020; 84 (10): 1679–85. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0566

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19

Т.М. Решетняк^{1,2}, Ф.А. Чельдиева^{1,2}, А.М. Лиля^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]t_reshetnyak@yahoo.com

Аннотация

Приведен обзор основных нарушений свертывания крови при коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), которая связана с несколькими гематологическими изменениями. У пациентов с COVID-19 наблюдаются два типичных нарушения гемостаза – это повышенный уровень D-димера и умеренная тромбоцитопения, которые зарегистрированы в более чем 40% случаев. Другие аномалии гемостаза, часто сообщаемые при COVID-19, включали пролонгированное протромбиновое время (ПВ), выраженное также как международное нормализованное отношение, пролонгированное тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), которые являлись типичными острофазовыми реакциями. Пролонгация АЧТВ, ПВ и тромбоцитопения встречаются часто, особенно у пациентов с тяжелым клиническим течением. Высказано предположение, что повышенная концентрация D-димера и удлинение ПВ, АЧТВ связаны с более высокой смертностью у пациентов с COVID-19. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови наблюдается чаще всего в тяжелых случаях COVID-19 (около 2% всех госпитализированных пациентов) и свидетельствует о плохом прогнозе, т.е. о 90% летальности. Остается неясным, может ли SARS-CoV-2 индуцировать антифосфолипидные антитела. Повышенную частоту положительных волчаночных антикоагулянтов наблюдали у пациентов с COVID-19, можно предположить, что все пациенты с COVID-19, у которых обнаружены антифосфолипидные антитела, должны находиться под пристальным наблюдением и получать тромбопрофилактику даже без каких-либо тромбозов в анамнезе.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), нарушение гемостаза, антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, тромбозы, антикоагулянты

Для цитирования: Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 35–42. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200607

Review

Hemostasis disorders, thrombosis, antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19

Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Fariza A. Chel'dieva^{1,2}, Aleksandr M. Lila^{1,2}, Evgenii L. Nasonov^{1,3}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]t_reshetnyak@yahoo.com

Abstract

The article provides an overview of main blood clotting disorders in coronavirus infection 2019 (COVID-19), which is associated with several hematological changes. Patients with COVID-19 develop typically two hemostasis disorders – an increased D-dimer levels and moderate thrombocytopenia, which occur in more than 40% of cases. Other hemostasis abnormalities, which are frequently reported in COVID-19, included prolonged prothrombin time (PT), also expressed as international normalized ratio, prolonged thrombin time, and activated partial thromboplastin time (APTT), which were typical acute phase reactions. Prolonged APTT or PT, and thrombocytopenia are common, especially in patients with severe clinical course. It has been hypothesized that increased D-dimer concentration and prolongation of PT, APTT are associated with higher mortality in patients with COVID-19. Disseminated intravascular coagulation occurs most often in severe cases of COVID-19 (about 2% of all hospitalized patients) and indicates a poor prognosis, i.e. about 90% mortality. It remains unclear whether SARS-CoV-2 can induce antiphospholipid antibodies. An increased incidence of positive lupus anticoagulants was observed in patients with COVID-19, it can be assumed that all patients with COVID-19 in whom antiphospholipid antibodies are revealed should be monitored and receive thromboprophylaxis even with no history of thromboembolism.

Keywords: coronavirus infection (COVID-19), hemostasis disorder, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, thrombosis, anticoagulants

For citation: Reshetnyak TM, Chel'dieva FA, Lila AM, Nasonov EL. Hemostasis disorders, thrombosis, antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 35–42. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200607

Активации свертывания крови

К настоящему времени ясно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может привести к системной активации свертывания крови и тромботическим осложнениям [1–5]. Хотя большинство больных COVID-19 преимущественно имеют поражение дыхательной системы, растет доля пациентов с прогрессирующим до более тяжелых проявлений с развитием системного заболевания, характеризующихся резистентностью к лечению гипертермии, острым повреждением легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шоком и полиорганной недостаточностью и с существенным ростом смертности [6]. COVID-19, возбудителем которого является β-коронавирус SARS-CoV-2, представляет собой большой вызов как для врачей, так и пациентов, которые входят в группы риска тяжелого течения этой инфекции. Многие ревматологические болезни являются моделью

различных патологических состояний человека, это прежде всего модели воспаления, аутоиммунных нарушений, фиброобразования органов, антигелоиндуцированных нарушений свертывания крови. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют нарушения в системе свертывания крови, которые имитируют другие системные нарушения коагулопатии, связанные с тяжелыми инфекциями, например, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) [7] или тромботическая микроангиопатия (ТМА), но COVID-19 отличается от этих состояний [6]. Система гемостаза, воспаление и врожденный иммунитет имеют общее эволюционное происхождение, что объясняет патогенетические аспекты взаимосвязи воспаления и нарушений в системе гемостаза [8–12]. Непрерывная активация эндотелия при хроническом воспалении приводит к патологическим последствиям [11]. Кроме того, актуальность выявления нарушений свертывания крови

при COVID-19 становится все более очевидной из-за того, что у доли пациентов с тяжелой формой COVID-19 развиваются иногда нераспознанные венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения [13]. Наиболее типичная «находка» у пациентов с COVID-19 и коагулопатией – это повышенный уровень **D-димера** (продукт распада фибрина после разрушения тромба), относительно скромное снижение уровня тромбоцитов в периферической крови и удлинение протромбинового времени (ПВ). В когорте 1099 пациентов с COVID-19 из Китая повышенный D-димер (>0,5 мг/л) обнаружили у 260 (46%) из 560 пациентов [14]. В другом исследовании у 183 пациентов с COVID-19 в Китае средний уровень D-димера у умерших составил 2,12 мг/л (диапазон 0,77–5,27) по сравнению с концентрацией 0,61 мг/л (0,35–1,29) у выживших [15]. Еще одно исследование показало, что пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии (ОИТ), имели более высокие медианные концентрации D-димеров (2,4 мг/л [0,6–14,4]), чем те, которые не находились в ОИТ (0,5 мг/л [0,3–0,8]) [16]. Показано, что повышение D-димера на 1 мг/л при поступлении в стационар ассоциировалось с увеличением смертности в 18 раз (95% ДИ 2,6–128,6; $p=0,0033$) [17]. Ранее предполагаемое развитие ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19 в настоящее время у всех пациентов не подтверждается, и скорее он имеет место при присоединении сепсиса. ДВС-синдром характеризуется коагулопатией потребления, у большинства пациентов с COVID-19, несмотря на наличие коагулопатии, это не коагулопатия потребления, а коагулопатия гиперкоагуляции. **ПВ** у пациентов с тяжелым течением COVID-19 умеренно пролонгированное (15,6 с, 14,4–16,3) у умерших пациентов по сравнению с выжившими (13,6 с, 13,0–14,3) [17]. Эти изменения могут остаться незамеченными, когда ПВ выражается как международное нормализованное отношение (МНО). Ранее ряд исследований акцентировал внимание на выраженной **тромбоцитопении** при COVID-19 [18]. В настоящее время отмечено, что у пациентов с COVID-19 только около 5% пациентов имели снижение тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [14, 16]. Однако склонность к тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$) выявлялась в 70–95% случаев. Тромбоцитопения не являлась значимым предиктором прогрессирования заболевания или неблагоприятного исхода при COVID-19 [19]. **Фибриноген** – один из скрининговых показателей свертывания крови. Средние концентрации фибриногена у пациентов с COVID-19 находились на верхних границах нормы, предположительно как острофазовые белки. Однако внезапное снижение концентрации фибриногена в плазме крови до 1,0 г/л наблюдали незадолго до смерти у некоторых пациентов с COVID-19 в Китае [15]. В связи с применением гепаринов в лечении гиперкоагуляции при COVID-19 плазменная концентрация антитромбина III (АТ III) имеет значение, особенно при резистентности к терапии этими препаратами. Уровень АТ III ниже при COVID-19 у невыживших, чем у выживших (84% от нормы у невыживших против 91% у выживших); но его концентрация редко падала ниже 80% от нормы, что еще раз подчеркивает отсутствие у большинства пациентов коагулопатии потребления. Сочетание тромбоцитопении, пролонгированного ПВ и увеличения D-димера свидетельствуют о ДВС-синдроме, хотя картина при COVID-19 отчетливо отличается от ДВС-синдрома при сепсисе [20]. При сепсисе обычно наблюдается выраженная тромбоцитопения, а концентрации D-димера не достигают таких высоких значений, как у пациентов с COVID-19.

Другие лабораторные аномалии при COVID-19, которые, возможно, имеют отношение к коагулопатии, – это повышение уровня **лактатдегидрогеназы**, а также у некоторых пациентов высокие концентрации **ферритина** схожи с результатами исследования при ТМА [17]. Данные аутопсии у пациентов с COVID-19 выявляли типичные результаты

микрососудистых тромботических отложений, богатых тромбоцитами, в мелких сосудах легких и других органах. Но при этом не наблюдали никаких признаков гемолиза или наличия шистоцитов (фрагментированных эритроцитов), и число тромбоцитов превышало значения, которых следовало бы ожидать в случае ТМА. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коагулопатия, связанная с COVID-19, представляет собой сочетание «неявного» ДВС-синдрома и локализованной легочной недостаточности в виде ТМА, которая может иметь существенное влияние на органную дисфункцию у большинства тяжелобольных пациентов.

Тяжелый COVID-19 также ассоциируется с повышением концентрации **провоспалительных цитокинов**, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкины (ИЛ), включая ИЛ-1 и ИЛ-6 [16]. ИЛ-6 может индуцировать экспрессию тканевого фактора на мононуклеарных клетках, которые впоследствии инициируют активацию свертывания крови и выработку тромбина. Фактор некроза опухоли α и ИЛ-1 являются основными медиаторами, приводящими к подавлению эндогенных антикоагулянтных путей. В группе пациентов с тяжелым COVID-19 выявлялся «цитокиновый штормовый профиль», характеризующийся высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов [21].

Активация фибринолитической системы

Коронавирусные инфекции также связаны с активацией фибринолитической системы. Исследования активатора плазминогена урокиназного типа у нокаутированных мышей отметили управляемый фибринолиз, стимулируемый урокиназой и являющийся важным фактором летальности. Кроме того, плазменные концентрации активатора плазминогена тканевого типа в 6 раз выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19, чем у пациентов без инфекции (с аппендицитом) [6]. Вызванное воспалением повреждение эндотелиальных клеток может привести к массивному высвобождению активаторов плазминогена, которые могли бы объяснять высокие концентрации D-димера и продукты деградации фибрина у пациентов с тяжелой формой COVID-19. ТМА обычно вызывается патологически усиленным взаимодействием тромбоцитов со стенкой сосуда благодаря сверхбольшим мультимерам **фактора фон Виллебранда**. Эти мультимеры высвобождаются из активированных клеток эндотелия и в норме расщепляются ADAMTS-13 (металлопротеиназа, расщепляющая молекулу фактора фон Виллебранда). Взаимодействие фактора фон Виллебранда и тромбоцитов может привести к тромбоцитопении и микрососудистому тромбозу, что часто наблюдается при воспалительных заболеваниях. При остром и хроническом воспалении снижается уровень фермента ADAMTS-13 [22, 23]. Таким образом, фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 могут использоваться в качестве маркеров воспаления. Прерывание взаимодействия фактора фон Виллебранда с тромбоцитами и лейкоцитами посредством фермента ADAMTS-13 может подавлять воспаление. В настоящее время нет данных о концентрациях ADAMTS-13 у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19.

Таким образом, на сегодня отмечается, что коагуляционные изменения, связанные с COVID-19, предполагают наличие гиперкоагуляционного состояния, увеличивающего риск **тромбоэмболических осложнений**. Имобилизация и наличие других известных факторов риска тромбоза могут увеличить риск его развития. Начальные когортные исследования показывают, что частота тромбоэмболических осложнений у пациентов при COVID-19 составляет 35–45% [24]. Голландские исследователи проанализировали частоту тромбозов у 184 пациентов ОИТ в трех академических клиниках с доказанной пневмонией COVID-19, из которых 23 (13%) умерли, 22 (12%) выписаны и 139 (76%) все еще находились в ОИТ на 5 апреля 2020 г. Все пациенты получали стандартные дозы тромбопрофилактики. Совокупная

частота встречаемости тромбоэмболических исходов составила 31% (95% доверительный интервал – ДИ 20–41), из них подтвержденные венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭ) регистрировались в 27% случаев (95% ДИ 17–37%) и артериальные тромбоэмболические события – в 3,7% случаев (95% ДИ 0–8,2%). Тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – самые частые тромбоэмболические осложнения (81%) [24]. Возраст и коагулопатия, определяемая как спонтанное удлинение ПВ более 3 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) более 5 с – **независимые предикторы тромбоэмболических осложнений при COVID-19**. Авторы подчеркивают слабые стороны своего исследования – часть пациентов еще находилась на госпитализации, и трудность в диагностике тромбозов у интубированных пациентов. Тем не менее, несмотря на высокую частоту тромбоэмболических осложнений, авторы подчеркнули отсутствие в их наблюдении пациентов с ДВС. Исходя из результатов исследования, авторы приходят к заключению о необходимости строго применять фармакологическую профилактику тромбозов у всех пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, и настоятельно рекомендовать увеличение профилактических доз антикоагулянтов (например, надропарин вместо 40 мг 1 раз в сутки вводить 40 мг 2 раза в сутки) даже при отсутствии рандомизированных доказательств [19, 24].

Удлинение фосфолипидзависимых тестов свертывания крови входит в методику определения **волчаночного антикоагулянта (ВА)**, который является одним из серологических маркеров **антифосфолипидного синдрома (АФС)** [25–27]. АФС характеризуется тромбозами сосудов любой локализации и калибра, акушерской патологией при наличии антифосфолипидных антител (аФЛ) в крови [25–27]. Лабораторные критерии АФС по классификационным критериям 2006 г. [25]:

- ВА, обнаруженный 2 раза или более, с промежутком между исследованиями не менее 12 нед, с помощью комплекса из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов в соответствии с требованиями Международного общества изучения тромбозов и гемостаза (ISTH);
- антитела к кардиолипину (аКЛ) классов иммуноглобулина (Ig)G и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (>40 GPL или MPL, или более 99-го перцентиля здоровой популяции), обнаруженные 2 раза и более через не менее чем через 12 нед, выявленные с помощью стандартизованной тест-системы иммуноферментного анализа (ИФА);
- антитела к β 2-гликопротеину классов IgG и/или IgM (анти- β 2ГП1) в сыворотке или плазме в уровнях более 99-го перцентиля здоровой популяции, выявленные дважды с помощью стандартизованной ИФА-тест-системы с промежутком времени не менее 12 нед.

Этот симптомокомплекс может встречаться на фоне любого заболевания, чаще на фоне аутоиммунных, из которых наибольшая частота приходится на системную красную волчанку, а также при отсутствии другой патологии, именуемой первичным АФС. Небольшой процент (менее 1%) пациентов с АФС могут развить полиорганную жизнеугрожающую симптоматику, этот вариант АФС диагностируется как катастрофический (КАФС). ТМА, проявляющаяся множественными тромбозами в микроциркуляторном русле за короткий период времени, сопровождается развитием системного воспалительного ответа и выявляется у пациентов с КАФС [24]. ТМА может быть проявлением **генерализованного волчаночного васкулита**, а также васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [28, 29].

Связь между выработкой аФЛ и инфекцией COVID-19 остается в поле зрения исследователей [30–34]. Показано различие в связывании с кофактором «патогенных» аФЛ, выявляемых у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и у пациентов с различными инфекциями. Так, в одной из работ по исследованию аФЛ у пациентов с хроническим гепатитом С аКЛ выявлялись у 23% в среднем в низкопози-

тивных уровнях по сравнению с 3,5% в контрольной группе, но все отрицательны по анти- β 2ГП1 и антителам к протромбину [35]. Последующие исследования предполагали, что случайная иммунизация в течение субклинической инфекции вирусными или бактериальными протеинами может предрасполагать выработку аутоантител [36, 37]. Высказано предположение, что COVID-19 может стимулировать выработку аФЛ [32] в качестве механизма развития ишемического инсульта, хотя постинфекционные аФЛ обычно проходящи и не связаны с тромбозом. В самом начале пандемии приводили довольно спорные описания 3 пациентов (65, 69 и 70 лет) с COVID-19, находившихся в больнице Медицинского колледжа Пекинского союза в китайско-французском новом городском филиале Тунцзи в Ухане с ОРДС на фоне SARS-CoV-2, подтвержденного исследованием полимеразной цепной реакции [32]. У всех 3 пациентов в анамнезе гипертензия, у 2 – сахарный диабет, инсульт в анамнезе – у 2 из них, при этом у 1 – с назофарингеальной карциномой. У 1 из пациентов при осмотре – признаки ишемии обеих нижних конечностей, а также II и III пальцев левой руки. Компьютерная томография головного мозга показала двусторонние инфаркты в области нескольких церебральных сосудов. Изменения в анализах у всех включали лейкоцитоз, удлинение ПВ, АЧТВ, высокий уровень фибриногена крови и D-димера. Впоследствии серологическое исследование показало наличие IgA-аКЛ, а также IgG- и IgA-анти- β 2ГП1. Наличие этих антител в возрасте старше 60 лет у пациентов с коморбидными заболеваниями вряд ли стало причиной тромбоэмболических осложнений, которые могли развиться в результате мультифокального тромбоза у пациентов в критическом состоянии из-за ДВС-синдрома, гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и ТМА [32]. R. Veugout и соавт. [38] привели демографические, клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики 6 последовательных пациентов, оцененных за период с 1 по 16 апреля 2020 г. в Лондоне, с острым ишемическим инсультом и достоверным COVID-19. У 3 пациентов – множественные инфаркты, у 3 – одновременно венозный тромбоз, а у 2 – ишемические инсульты, несмотря на терапевтическую антикоагулянтную терапию. У всех пациентов наблюдали окклюзию крупных сосудов, у 3 из них – в нескольких локализациях. У 2 пациентов 1 рецидивирующий инсульт и 1 начальный ишемический инсульт соответственно произошли, несмотря на терапевтическую антикоагулянтную терапию. У 5 пациентов – очень высокий уровень D-димера (>7000 мкг/л), существенно выше среднего уровня, зарегистрированного при COVID-19 (900 мкг/л); у 1 из них D-димер оставался высоким (1080 мкг/л) после внутривенного тромболитика. У 5 из 6 пациентов ишемический инсульт произошел через 8–24 дня после появления симптомов COVID-19, а у 1 пациента – во время пресимптомной фазы, что позволяет предположить, что связанный с COVID-19 ишемический инсульт может возникать как на ранних, так и на более поздних стадиях заболевания. У 5 из 6 пациентов выявлялся ВА в сочетании с другими аФЛ: у 1 – средний уровень IgM-аКЛ, низкий уровень IgG- и средний уровень IgM-анти- β 2ГП1. Авторы предполагают, что скрининг на аФЛ может быть целесообразным у пациентов с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, хотя их патогенетическая значимость остается неопределенной. Все представленные пациенты опять-таки имели повышенные уровни ферритина и лактатдегидрогеназы, оба зарегистрированы при тяжелом COVID-19 [13]. У всех 6 пациентов присутствовали конкурирующие факторы риска сосудистых осложнений, 4 из 6 имели артериальную гипертензию, а 2 – фибрилляцию предсердий.

Имеющаяся до сих пор информация об аФЛ у пациентов с SARS-CoV-2 интересна, она противоречива в отношении значимости аФЛ, а также часто неполная для диагностики достоверного АФС. В большинстве работ у пациентов с аФЛ только одна точка измерения без последующего подтвержде-

ния по крайней мере через 3 мес, как определено в лабораторных критериях АФС [39]. У пациентов с критическими заболеваниями и различными инфекциями аФЛ могут быть преходящими [37]. Наличие этих антител в подобных случаях редко может привести к тромбозам, которые трудно поддаются лечению и необходимо дифференцировать от других причин тромбоза у тяжелобольных. Для изучения роли аФЛ у пациентов с SARS-CoV-2 важно соблюдение всех критериальных рекомендаций по аФЛ, включая ВА, аКЛ и анти- β 2ГП1, последние – с их изотипом и уровнями. Эта информация часто отсутствует в опубликованных работах. Измерение ВА, аКЛ и анти- β 2ГП1 позволяет составить профили антител, которые помогают идентифицировать пациентов в группы риска тромбоза [37]. Роль IgM-аФЛ обсуждалась на основе менее сильной ассоциации с тромбозом по сравнению с IgG [40, 41]. Проиллюстрировали, что IgM не является независимым фактором риска тромбоза, но наличие IgM-аКЛ и анти- β 2ГП1 с ВА и IgG-аКЛ и IgG-анти- β 2ГП1 увеличило риск тромбоза, предполагая, что тестирование на IgM может быть полезно для улучшения стратификации тромботического риска [41]. С-реактивный белок (СРБ) может связывать фосфолипиды, и поэтому очень высокие уровни СРБ, которые выявляются у пациентов с COVID-19, могут приводить к ложноположительным результатам при использовании функциональных тестов на ВА, напротив, очень высокие уровни фактора VIII и фибриногена могут привести к ложноотрицательному функциональному тестированию ВА [42]. Таким образом, интерпретация теста ВА у критически больных пациентов с COVID-19 может оказаться сложной задачей. Поэтому в методологическом плане представляются интересными результаты К. Devreese и соавт. [43]. Заключение о позитивности ВА основано на тестах в скрининге, смешивании и подтверждении, оно сформулировано для каждой тест-системы вместе с окончательным выводом о положительности или отрицательности для ВА. Это важно для проверки уровня СРБ, чтобы избежать ложноположительных результатов, если только система АЧТВ положительна, так как тест-система на основе АЧТВ склонна к вмешательствам со стороны СРБ [44, 45]. Применяли трехэтапную процедуру исследования ВА, в которой нефракционированный гепарин (НФГ) не приводит к ложноположительному ВА, в то время как эноксапарин вызывает ложноположительный ВА на основе АЧТВ. При наличии супратерапевтических уровней анти-Ха-активности, превышающих гепариннейтрализующие возможности реагентов [46, 47], в каждом образце авторы проверяли уровень анти-Ха, чтобы избежать ложных результатов ВА. В исследование включен 31 пациент с подтвержденным COVID-19, госпитализированный в ОИТ. Из них 8 пациентов отрицательны по всем серологическим маркерам АФС (ВА, IgG- и IgM-аКЛ, IgG- и IgM-анти- β 2ГП1), 16 пациентов имели только ВА-позитивность, 2 – с тройной позитивностью, 1 – с аКЛ и 3 – с IgG-аКЛ и ВА. Из 9 пациентов 7 с тромбозом имели по крайней мере один из аФЛ. Из 22 пациентов без тромбоза 16 – аФЛ-положительные, среди них 2 – с тройной позитивностью. Из 10 пациентов с ВА при повторном исследовании 9 – отрицательные, так же как среди них и пациент с ранее двойной позитивностью по аФЛ. У 7 пациентов выявлялись антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин – анти-ФС/ПТ (у 3 – IgG-анти-ФС/ПТ и у 4 – IgM-анти-ФС/ПТ) совместно с ВА и у 3 – с IgA-аКЛ и IgA-анти- β 2ГП1, тромбоз регистрировался у 2 из 7. Результаты исследования, по мнению авторов, подтверждают частую единичную ВА-позитивность во время острой фазы, наблюдаемую при инфекции COVID-19, однако явно не связанную с тромботическими осложнениями. Тройная позитивность по аФЛ и высокие уровни аКЛ/анти- β 2ГП1 встречаются редко. Повторное тестирование показывает, что аФЛ в основном являются преходящими при инфекции COVID-19. В еще одно исследование включены 25 пациентов с подтвержденной инфекцией

SARS-CoV-2, находившихся в ОИТ, требующих экстракорпоральной мембранной оксигенации и получавших НФГ в терапевтических дозах. ВА, аКЛ, анти- β 2ГП1 и суммарные аФЛ регистрировались у 23 (92%), 13 (52%), 3 (12%) и 18 (72%) пациентов соответственно. С учетом сочетания ВА, IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-анти- β 2ГП1 8 (32%) пациентов имели единичную аФЛ-позитивность, 13 (52%) – двойную позитивность, 3 (12%) – тройную позитивность и только 1 (4%) – отрицательный по всем аФЛ [31]. Массивная ТЭЛА диагностирована у 6 из 24 пациентов, которые имели аФЛ.

Исследование М. Xiao и соавт. [34] проведено с целью определения распространенности и характеристик аФЛ у пациентов с COVID-19. Сыворотки, собранные от 66 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии и 13 пациентов COVID-19 не в критическом состоянии, протестировали методом хемилюминесцентного иммуноанализа (ХМА) на наличие аКЛ, анти- β 2ГП1 (IgG, IgM и IgA), а также IgG-анти- β 2ГП1 домена 1. IgM- и IgG-анти-ФС/ПТ-антитела исследованы в сыворотке крови методом ИФА. У 31 (47%) из 66 пациентов с COVID-19, находившихся в критическом состоянии, выявлялись аФЛ, и ни у кого из тех, кто находился в критическом состоянии. IgA-анти- β 2ГП1 – наиболее часто выявляемые у пациентов с COVID-19, присутствовали у 28,8% (19 из 66) критически больных пациентов, следующие по частоте – IgA-анти-КЛ: у 25,8% (17 из 66) и анти- β 2ГП1 домена 1: у 18,2% (12 из 66). Наиболее распространенный профиль – антител IgA-анти- β 2ГП1+IgA-аКЛ, у 22,7% (15 из 66), затем – IgA-анти- β 2ГП1+IgA-аКЛ+IgG-анти- β 2ГП1 – у 15,2% (10 из 66). ВА выявлялся у 2 из 66 пациентов. Отмечено, 10 из 31 аФЛ-положительного пациента были отрицательными в ранний момент времени и стали положительными в более поздний период. Анализ этих пациентов показал, что аФЛ появились примерно через 35–39 дней после начала заболевания. Динамический анализ аФЛ выявил 4 паттерна, основанного на постоянстве или преходящем их появлении. Пациенты с множественными аФЛ имели значительно более высокую частоту церебрального инфаркта по сравнению с аФЛ отрицательными ($p=0,023$). Полученные результаты позволили сделать заключение, что аФЛ распространены у критически больных пациентов с COVID-19. Повторное тестирование, демонстрирующее средние и высокие аФЛ и количество типов аФЛ, может помочь в выявлении пациентов, подверженных риску развития инфаркта мозга. Динамическое исследование во времени показало, что аФЛ могут быть преходящими и исчезать в течение нескольких недель, но у генетически предрасположенных пациентов COVID-19 может спровоцировать развитие аутоиммунного состояния, подобного АФС, называемого «COVID-19-индуцированный АФС-подобный синдром». Долгосрочное наблюдение за пациентами с COVID-19 и аФЛ, а также пациентами, перенесшими тромбозы, имело бы большое значение для понимания патогенеза этого нового коронавируса и значимости аФЛ в развитии клинической симптоматики. Хотя приведенные данные обнадеживают в отношении значимости аФЛ, они ограничены, а их интерпретация остается спорной, и некоторые исследователи предполагают важную роль аФЛ у пациентов с COVID-19 [32], в то время как другие не предполагают связи между аФЛ и тромботическими осложнениями при COVID-19 [48]. Антигенная специфичность аФЛ имеет значение в патогенности аФЛ.

В работе М. Borghi и соавт. [49] оценили распространенность и клиническую ассоциацию аФЛ у пациентов с COVID-19, а также охарактеризовали эпитопную специфичность анти- β 2ГП1 при COVID-19 по сравнению с этими антителами при АФС. Методы ИФА и ХМА использовали для тестирования 122 сывороток пациентов, страдающих тяжелой формой COVID-19, из двух крупных центров в Ломбардии. Из них у 16 – тромбозы. Группой сравнения являлись 87 пациентов с достоверным АФС, у которых исследованы

IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-анти-β2ГП1. IgG/IgA/IgM-анти-β2ГП1 наиболее частые – у 15,6/6,6/9,0% пациентов соответственно, а IgG/IgM-аКЛ обнаружили у 5,7/6,6% соответственно с помощью ИФА. Эти уровни были сопоставимы методом ХМА. IgG/IgM-анти-ФС/ПТ выявили в 2,5 и 9,8% случаев методом ИФА. Никакой связи между тромбозом и аФЛ не выявлено. Для характеристики эпитопной специфичности 58 сывороток также протестировали на пластинах с покрытием D1 и D4–D5. Реактивность против домена 1 и 4–5 в анти-β2ГП1 составила 5,2% (3/58) для каждого домена и не коррелировала ни с наличием аКЛ, ни с анти-β2ГП1, ни с тромбозом. Ни одна из сывороток не являлась положительной для обоих доменов, и все они демонстрировали слабую реактивность без ассоциации с тромбозом. Пролонгированное АЧТВ (>30 с) отмечалось в 57,6% случаев, в то время как значения ПВ, МНО повышены в 24,8% случаев. Большинство пациентов (120/122) находились на терапии низкомолекулярным гепарином – НМГ (70% на терапевтической дозе и оставшиеся – на профилактической). Несмотря на антикоагулянтную терапию, у 16 пациентов с COVID-19 встречались тромбозы (13,1%, 8 – в венах и 8 – в артериях). Хотя анти-ФС/ПТ не включены в классификационные лабораторные критерии АФС, они могут быть связаны с удлинением АЧТВ и наличием ВА [50] и были обнаружены у 15 (12,3%) из 122 сывороток в низком уровне, в основном изотипа IgM (12 из 15), без ассоциации с удлинением АЧТВ и тромбозом.

Выявление удлинения АЧТВ стало причиной назначения пациентам с COVID-19 антикоагулянтов как в профилактических, так и лечебных целях [30]. Удлинение АЧТВ может указывать на дефицит факторов свертывания крови, дефицит или наличие ингибитора коагуляции, который является либо специфическим (например, антитело к фактору VIII), либо неспецифическим (например, ВА). ВА может воздействовать *in vitro*, удлиняя время свертывания в фосфолипидзависимых тестах свертывания крови, но, как правило, оно не ассоциируется с кровотечением. В рамках АФС наличие ВА-позитивности клинически ассоциируется с тромбоцитарными осложнениями. Провели исследование скринингового тестирования АЧТВ у 216 пациентов с острой респираторной инфекцией SARS-CoV-2, и у 44 (20%) из них выявили удлинение АЧТВ [51]. Образцы плазмы у 35 пациентов исследовали на различные маркеры гемостаза. Средний возраст пациентов составил 57 лет, 24 из них – мужчины. ТЭЛА подтверждена у 1 пациента, и клиническое подозрение на тромбоз голени имелось у 1 больного. Ни у кого не отмечали признаков кровотечения или артериальных тромбозов. Ни у одного пациента не обнаружили дефицита фактора VIII или фактора IX, у 5 пациентов выявили незначительное снижение фактора XI, которое вряд ли влияло на удлинение АЧТВ. Снижение уровня фактора XII (менее 50 мл/дл) отмечали у 16 пациентов. Исследование ВА провели у 34 пациентов, причем у 31 (91%) он был положительным. В тесты определения ВА включали тест с разбавленным ядом гадюки Рассела (DRVVT) и АЧТВ, чувствительное к ВА. У 18 (53%) из 34 пациентов ВА являлся положительным по обоим тестам свертывания, у 7 (21%) – только в тесте DRVVT, у 6 (18%) – в АЧТВ, чувствительном к ВА. Все позитивные образцы сохраняли удлинение времени свертывания в АЧТВ смешивания (т.е. в образце, состоящем из 50% плазмы пациента и 50% нормальной плазмы). В исторической контрольной когорте из 540 образцов плазмы для тестирования ВА у 43 (8%) отмечали удлинение АЧТВ более 30 с и 11 (26%) из них – положительные по ВА. Процент образцов, положительных для ВА, значительно выше среди пациентов с COVID-19, чем в контроле ($p < 0,001$). Как уже указывалось, ВА, по данным авторов, ассоциировался с дефицитом фактора XII. Известно, что при дефиците фактора XII (фактора Хагемана), несмотря на удлинение времени свертывания крови, в тестах *in vitro* отсутствуют какие-либо геморрагические осложнения, как спонтанные, так и при травмах [52, 53]. Недостаточностью

фибринолиза объясняется то, что у ряда подобных больных, несмотря на пролонгирование времени свертывания, отмечаются тяжелые и даже смертельные тромбоэмболические осложнения. Требуется дальнейшее наблюдение и анализ связи аФЛ с инфекцией и развитием тромбоэмболических осложнений при COVID-19. Наличие только аФЛ, в том числе и ВА, не является специфическим показанием для назначения антикоагулянтов, однако у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани является показанием для терапии антикоагулянтами. Точно так же наличие аФЛ не является клиническим диагнозом АФС, если только пациент также не соответствует стандартным критериям синдрома [25, 26]. Не следует предполагать, что пациент с COVID-19 и анти-ФЛ имеет КАФС, если только пациент не соответствует диагностическим критериям для КАФС, опять же если это не касается пациентов с аутоиммунными заболеваниями. КАФС и коагулопатия COVID-19 могут иметь общие черты, но, вероятно, имеют очень различную патобиологию, и оптимальное лечение остается неясным.

Из этого возникает вопрос, есть ли необходимость тестирования на аФЛ всех пациентов с COVID-19. Пока нет однозначного ответа. Ясно в отношении пациентов с аутоиммунными заболеваниями, у которых инфекция может быть триггером выработки аФЛ и будет играть роль в решении длительности профилактики тромбозов после излечения COVID-19. Хорошо известно, что аФЛ могут быть преходящими во время острой инфекции, воспаления или тромбоза. Это является причиной 12-недельного интервала повторного исследования ВА и других аФЛ, рекомендованного руководством ISTH для исследования серологических маркеров АФС. Большинство данных не подтвердило гипотезу, что аФЛ являются основной причиной удлинения АЧТВ у пациентов с COVID-19. В работах по исследованию аФЛ при COVID-19 выявлялся в основном низкий уровень аФЛ и не был предиктором сосудистых заболеваний. Однако пациенты с COVID-19 страдают острой формой системного воспаления с активацией комплемента [54], которая в свою очередь вызывает активацию эндотелия, и даже низкие уровни аФЛ могут стать патогенными, потенцируя или даже вызывая образование тромбов, особенно когда антикоагуляция приостановлена. Таким образом, хотя транзиторные аФЛ, вероятно, будут клинически неуместны у пациентов с COVID-19, как и при других инфекциях [55], обнаружение аФЛ может быть полезно для выявления пациентов, потенциально подверженных риску тромбоза после выписки из больницы. Соответственно, антикоагулянтная профилактика или терапия, имеющая воздействие на клеточную сигнализацию, участвующую в воспалительных и коагуляционных реакциях, может быть оправдана до проведения подтверждающего анализа в отношении наличия АФС [56].

Какие еще лабораторные маркеры воспаления и тромбофилии обычно наблюдаются у пациентов с COVID-19?

Тяжелый COVID-19 – это глубокое провоспалительное состояние. Пациенты с COVID-19 обычно имеют выраженную гиперфибриногемию вместе с другими повышенными белками острой фазы, такими как СРБ и ферритин. Эти пациенты также обычно имеют повышенный уровень D-димера, что отражает образование сшитого фибрина с последующим лизисом. Уровни белка С, белка S и анти-тромбина (естественных антикоагулянтов) могут быть ненормальными при наличии тяжелого воспаления и не должны регулярно измеряться, если нет показаний для конкретного пациента. Исследование АТ III рекомендуется при наличии резистентности к терапии гепарином.

Медикаментозная поддержка

Все госпитализированные пациенты с COVID-19 должны получать фармакологическую тромбопрофилактику гепари-

нами (НМГ или НФГ) или фондапаринуксом, если только риск кровотечения не превышает риск тромбоза. Коррекция дозы при ожирении может быть использована в соответствии с национальным руководством. У пациентов с ГИТ в анамнезе применяется бивалирудин или фондапаринукс. У пациентов, которым антикоагулянты противопоказаны или недоступны, применяют механическую тромбопрофилактику (например, пневматические компрессионные устройства). Комбинированная фармакологическая и механическая профилактика обычно не рекомендуется.

Оценка риска

Использование моделей оценки риска, таких как наиболее простой IMPROVE-VTE, в области внутренней медицины может оказаться полезным при стратификации риска тромботических осложнений, в том числе и у пациентов с COVID-19 [57–59]. Модифицированная IMPROVE-VTE, которая включает в себя уровни D-димера, вместе с другими клиническими предикторами ВТЭ повышает точность этого определения в оценке выявления пациентов с высоким риском ВТЭ, имеющих право на адаптированную фармакологическую терапию [57, 59]. Кроме того, также важно обращать внимание на риск ВТЭ у бессимптомных или амбулаторных пациентов с легкой инфекцией COVID-19. Ранняя диагностика ТЭЛА у больных COVID-19 с клиническими проявлениями внезапного ухудшения оксигенации с ОРДС или гипотензией имеет большое значение для своевременной терапии антикоагулянтами в целях улучшения состояния организма. Следует ли тяжелобольным пациентам с COVID-19 получать антикоагулянты терапевтической интенсивности эмпирически (т.е. при отсутствии подтвержденного или предполагаемого ВТЭ) – остается вопросом. Предполагается, что микрососудистый тромбоз может быть вовлечен в гипоксемическую дыхательную недостаточность у некоторых пациентов с COVID-19. Исследования аутопсии до настоящего времени ограничены, причем некоторые из них предполагали наличие микрососудистого тромбоза, а другие – легочное кровоизлияние. Следовательно, терапевтическая антикоагуляция предусмотрена для лечения критически больных, характеризующихся очень высокими уровнями D-димера, аномальными параметрами свертывания крови (коагулопатия/ДВС-синдром), заметно повышенными маркерами воспаления (синдром цитокинового шторма) и/или полиорганной недостаточностью. Пациенты с АФС имеют более высокий риск развития тромбоза, чем кровотечения, и терапевтические дозы антикоагулянтов (НФГ или НМГ) для подобных пациентов могут превышать. Аномальные показатели свертывания крови, включая тромбоцитопению, повышенный D-димер, удлинение ПВ, АЧТВ и ДВС [60], с одной стороны, являются протромботическими факторами, с другой – риском кровотечений. В литературе имеется несколько сообщений о незначительных или неясных/оккультных кровотечениях из желудочно-кишечного тракта, еще меньше – о серьезных внутренних кровотечениях у пациентов с COVID-19 [61–64]. Геморрагический синдром, рассматриваемый как первое проявление COVID-19, может привести к неправильному диагнозу и неадекватному клиническому и лабораторному обследованию других вирусных инфекций, таких как лихорадка денге. Дебют заболевания с геморрагического синдрома описан у 1 из 41 пациента с достоверным COVID-19 в Таиланде, что послужило вначале ошибочной диагностикой лихорадки денге [65]. Заслуживает внимания описание редкого случая острой геморрагической энцефалопатии у пациентки с достоверным COVID-19 [66], возможно, связанного с предполагаемым цитокиновым штормом, который даже без прямой вирусной инвазии во внутричерепное пространство может привести к разрушению гематоэнцефалического барьера. Описан случай COVID-19 с иммунной тромбоцитопенической пурпурой у пациентки, у кото-

рой развилось субарахноидальное кровоизлияние на фоне выраженного снижения тромбоцитов ($2 \times 10^9/\text{л}$), по-видимому, патологические иммунные состояния могут быть относительно частыми при этом заболевании [67]. В целом имеющиеся данные демонстрируют, что кровоизлияние и риск кровоизлияния не являются редкими находками при COVID-19, хотя, скорее всего, связаны с сопутствующими факторами.

Еще одной проблемой, связанной с COVID-19, является ведение пациентов с острой хирургической патологией и COVID-19. Пациенты, госпитализированные в связи с острым хирургическим заболеванием, подвергаются повышенному риску тромбоза в течение 90 дней после выписки. Этот факт должен быть применен к пациентам с COVID-19, хотя данные о частоте заболевания пока отсутствуют. Поэтому целесообразно рассмотреть возможность расширенной тромбопрофилактики после выписки с использованием одобренного регулятора режима. Любое решение о применении послеоперационной тромбопрофилактики должно учитывать индивидуальные факторы риска ВТЭ у пациента, включая снижение подвижности и риск кровотечения, а также целесообразность ее применения. Для освобождения стационарных коек предложены подходы ведения пациентов амбулаторно для пациентов с COVID-19, предполагая и раннюю выписку. Состояние при выписке должно учитываться при принятии любого решения о применении профилактики ВТЭ у этих пациентов. Ацетилсалициловая кислота изучена для профилактики ВТЭ у пациентов с низким риском тромбоза после ортопедических операций и может быть рассмотрена для профилактики ВТЭ у пациентов с COVID-19, если будут соблюдены критерии для тромбопрофилактики [19].

В связи с высоким риском тромбоза тромбопрофилактика с помощью НМГ рекомендуется ISTH для всех госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. Эта рекомендация основана на экспертном заключении и сериях случаев. Другие рекомендуют более агрессивную антикоагулянтную терапию с НФГ. В то же время при лечении НФГ необходимо учитывать уровень АТ III в связи с развитием резистентности к нему на фоне дефицита АТ III. Динамический контроль за уровнем D-димера, фибриногена, ПВ и числа тромбоцитов может быть полезен в стратификации риска тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19. Ухудшение этих параметров является основанием для более агрессивных лечебных мероприятий, включая применение «экспериментальных» методов терапии и препаратов крови. Улучшение этих показателей, напротив, является основанием для ослабления некоторых терапевтических воздействий при условии соответствия динамики лабораторных показателей клиническому статусу [68, 69]. Предпочтение НФГ введению НМГ основано на том, что НМГ могут увеличить риск кровотечения в особых ситуациях при необходимости применения более агрессивной антикоагулянтной терапии. В Японии мезилат нафамостата (nafamostat mesylate) – ингибитор сериновой протеазы используется для лечения ДВС-синдрома при COVID-19 [69]. Этот препарат является антикоагулянтом короткого действия и имеет некоторые противовирусные и противоопухолевые свойства. Использование мезилата нафамостата в азиатских странах одобрено в качестве антикоагулянтной терапии для пациентов, проходящих гемодиализ из-за острого повреждения почек. В отличие от гепарина мезилат нафамостата не имеет геморрагических побочных эффектов, даже в больших дозах. Благодаря своему антифибринолитическому действию препарат полезен для лечения ДВС-синдрома с повышенной фибринолитической активностью. Более того, похоже, что мезилат нафамостата также обладает противовирусной активностью и потенциально может быть эффективен при лечении ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19, но его низкая антикоагулянтная активность также может быть недостатком.

НМГ или НФГ должны быть предпочтительнее прямых оральных антикоагулянтов из-за возможного лекарствен-

ного взаимодействия с сопутствующими противовирусными препаратами (особенно ингибиторами протеазы анти-ВИЧ, такими как ритонавир) и антибактериальными (например, азитромицин), что может увеличить риск кровотечения или уменьшить антитромботический эффект в случае их использования [70]. Кроме того, необходимо регулярно оценивать у всех пациентов с COVID-19 при лечении гепаринами возможности развития ГИТ, особенно на фоне тромбоцитопении, хотя информация о развитии ГИТ у таких больных пока отсутствует. В подобных случаях необходима оценка уровня тромбоцитарного фактора-4 и оценка других показателей (сроки падения тромбоцитов, их динамика, верификация тромбоза и исключение других причин тромбоцитопении, особенно у пациентов с системной красной волчанкой и АФС). Развитие ГИТ потенциально существует у пациентов с COVID-19, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, из-за повышенного риска развития иммуноопосредованных нарушений в результате дерегулирования и массивного синдрома воспалительного ответа, индуцированного вирусной инфекцией [71]. Использование шкал оценки риска тромбоза и кровоточивости, таких как наиболее простой IMPROVE-VTE, шкала Padua, в области внутренней медицины может оказаться полезным при стратификации риска тромботических осложнений, в том числе и у пациентов с COVID-19 [72]. Модифицированная IMPROVE-VTE, которая включает в себя уровни D-димера вместе с другими клиническими предикторами ВТЭ, повышает точность этого определения в оценке выявления пациентов с высоким риском ВТЭ, имеющих право на адаптированную фармакологическую терапию [57–59, 73], полезны при ведении пациентов с COVID-19.

Варфарин – антагонист витамина К (АВК) – остается «золотым стандартом» профилактики тромбозов при АФС. Для пациентов, получающих АВК, поскольку карантинные меры становятся более жесткими, изменения в диете и потреблении витамина К могут повлиять на значения МНО. Кроме того, частый мониторинг МНО может создавать логистические проблемы, и следует рассмотреть потенциальные альтернативы, включая использование расширенных интервалов тестирования МНО (если предыдущие уровни МНО стабильные), при возможности – использование домашней проверки МНО с помощью прибора коагулометра, сквозные проверки МНО или переход на НМГ, когда это клинически целесообразно. При заболевании COVID-19 подобных пациентов однозначно следует переводить на лечебные дозы НМГ, особенно тех, кто имеет тройную позитивность по аФЛ из-за высокого риска рецидива тромбозов.

Таким образом, существует 4 важных аспекта в ведении пациентов с COVID-19:

- 1) ранняя диагностика и последующее наблюдение за ДВС-синдромом с применением балльной оценки ISTH (количества тромбоцитов, ПВ, мониторинг активности фибриногена, D-димера), который может определить прогноз и руководство более адекватной реанимационной поддержкой [73];
- 2) идентификация пациентов с высоким риском тромбозов для госпитализации или амбулаторного лечения;
- 3) оптимизация тромбопрофилактики – НФГ и НМГ являются препаратом выбора 1-й линии, который оказывает не только антитромботическое действие, но и противовоспалительные свойства, за счет действия на систему комплемента. В то же время при выраженной тромбоцитопении и опасности развития ГИТ у пациентов с АФС препаратом выбора может быть бивалирудин (синтетический аналог гирудина) или селективный ингибитор фактора свертывания X – фондапаринукс;
- 4) пациенты, получающие прямые оральные антикоагулянты или АВК в качестве тромбопрофилактики, должны переводиться на парентеральные антикоагулянты: НМГ или фондапаринукс. Дозы препаратов зависят от наличия факторов риска тромбоза и оценки риска тромбоза по профилю аФЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the U.S., 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html#investigation>
2. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses, 2020. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19), 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-managementpatients.html>
4. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 123–32 [Nasonov E.L. Coronavirusnaia bolezn' 2019 (COVID-19): razmysleniia revmatologa. Nauchno-prakticheskaia revmatologia. 2020; 58 (2): 123–32 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
5. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания на перекрестке проблем тромбозовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (4): 353–67 [Nasonov E.L., Beketova T.V., Reshetniak T.M., et al. Koronavirusnaia bolezn' 2019 (COVID-19) i immunovospalitelnye revmaticheskie zabolevaniia na perekrestke problem trombozovospaleniia i autoimmuniteta. Nauchno-prakticheskaia revmatologia. 2020; 58 (4): 353–67 (in Russian)]. DOI: 10.47369/1995-4484-2020-353-367
6. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-149
7. Макасария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020; 14 (2) [Makatsaria A.D., Grigor'eva K.N., Mingalimov M.A., et al. Koronavirusnaia infektsiia (COVID-19) i sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertvaniia. Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia. 2020; 14 (2) (in Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347.132
8. Loof TG, Schmidt O, Herwald H, et al. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? *J Innate Immun* 2011; 3 (1): 34–40. DOI: 10.1159/000321641. PMID: 21051879
9. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Ann Rev Physiol* 2011; 73: 503–14. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300; PMID: 20887194
10. Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. Учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МГУ, 2013; с. 148–84 [Strukova S.M. Fundamentals of the physiology of hemostasis. Textbook. allowance. 2nd ed., revised and add. Moscow: Moscow State University, 2013; p. 148–84 (in Russian)].
11. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131: 417–30. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
12. Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М. Ревматоидный артрит, некоторые компоненты гемостаза и воспаление. *Соврем. ревматология*. 2019; 13 (3): 87–94 [Chel'dieva F.A., Reshetniak T.M. Revmatoidnyi artrit, nekotorye komponenty gemostaza i vospaleniie. Sovrem. revmatologia. 2019; 13 (3): 87–94 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94
13. Henry BM, Santos de Oliveira MH, Stefania Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020. DOI: 10.1515/oclm-2020-0369
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032; PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819
15. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768; PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509
16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299
17. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3; PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627
18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25829
19. Thachil J, Wada H, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14810
20. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022; PMID: 32178975; PMCID: PMC7102663
21. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0; PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045
22. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41 (6): 572–81. DOI: 10.1055/s-0035-1556589
23. Borenstein J, von der Thüsen JH, Spek CA. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: A jack of all trades. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (1): 9–16. DOI: 10.2174/138161211795049813
24. Klok FA, Kruijff M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753; PMID: 16420554
26. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Монография. М.: Литтера, 2004; с. 36 [Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome. Monograph. Moscow: Litter, 2004; p. 36 (in Russian)].
27. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (1): 56–71 [Reshetniak T.M. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnostika i klinicheskie proiavleniia (leksiia). Nauchno-prakticheskaia revmatologia. 2014; 52 (1): 56–71 (in Russian)].
28. Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Моисев С.В., и др. Сочетание АНЦА-ассоциированного васкулита и атлипического гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена диацилглицеролкиназы-эпсилон

- (Клинический разбор). Нефрология и диализ. 2018. 20 (2): 212–24 [Bulanov N.M., Kozlovskaja N.L., Moiseev S.V., et al. Sochetanie ANTSa-assotsirovannogo vaskulita i atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma u patientski s mutatsiei gena diatsilglitserolkinazy-epsilon (Klinicheskiy razbor). Nefrologiya i dializ. 2018. 20 (2): 212–24 (in Russian)]. DOI: 10.26906/2618-9801-2018-2-212-224
29. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol* 1992; 19: 1474–8. PMID: 14 33020.
 30. Harzallah I, Debliguis A, Drénu B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2064–5. DOI: 10.1111/jth.14867
 31. Pineton de Chambrun M, Frère C, Miyara M, et al. High Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Critically-ill COVID-19 Patients: a Link with Hypercoagulability? *J Int Med* 2020; 12. DOI: 10.1111/joim.13126
 32. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
 33. Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* 2020; 17. DOI: 10.1101/2020.06.15.20131607
 34. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Brief Report: Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol* 2020. DOI: 10.1002/art.41425
 35. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 1998; 101 (3): 468–74. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00722; PMID: 9633888
 36. Gharavi EE, Chaimovich H, Cucurull E, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. *Lupus* 1999; 8: 449–55. DOI: 10.1177/096120339900800607
 37. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31 (4): 256–63. DOI: 10.1053/sarh.2002.28303
 38. Beyroufi R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91 (8): 889–91. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586
 39. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16 (4): 809–13. DOI: 10.1111/jth.13976
 40. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (8): 1530–48. DOI: 10.1111/jth.13379
 41. Chayoua W, Kelchtermans H, Gris JC, et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti-beta2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (1): 169–79. DOI: 10.1111/jth.14633
 42. Schouwers SM, Delanghe JR, Devreese KM. Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: does C-reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res* 2010; 125 (1): 102–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.001; PMID: 19782388.
 43. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost* 2020; 18 (9): 2191–201. DOI: 10.1111/jth.14994
 44. Devreese KM. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *International Journal of Laboratory Hematology* 2014; 36 (3): 352–63. DOI: 10.1111/ijlh.12234
 45. Schouwers SM, Delanghe JR, Devreese KM. Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: does C-reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res* 2010; 125 (1): 102–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.001
 46. De Kesel PM, Devreese KMJ. The effect of unfractionated heparin, enoxaparin and danaparoid on lupus anticoagulant testing. Can activated carbon eliminate false positive results? *Res Practice Thromb Haemost* 2019. DOI: 10.1002/rth.1002.12264
 47. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14846
 48. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2020; 192: 113–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.017
 49. Borghi MO, Bellagay A, Garrafa E, et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol* 2020; 15: 11: 584241. DOI: 10.3389/fimmu.2020.584241
 50. Tincani A, Morozzi G, Afeltra A, et al. Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA). Anti-prothrombin antibodies: a comparative analysis of homemade and commercial methods. A collaborative study by the Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA). *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (2): 268–74. PMID: 17543152.
 51. Bowles L, Platten S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *New Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2013666
 52. Sánchez-Zamora P, de la Flor-Robledo M. Acute lung injury as a consequence of fresh frozen plasma administration in a patient with factor XII deficiency. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2014; 61 (8): 446–50. DOI: 10.1016/j.redar.2013.09.012; PMID: 24252352.
 53. Cornudella R, Puente F, Hortells JL, Gutiérrez M. Moderate deficiency of Factor XII associated with postoperative deep venous thrombosis. *Sangre (Barc)* 1989; 34 (2): 144–6. PMID: 2756451.
 54. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 215–17. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.006
 55. Garcia-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Mendoza-Pinto C, et al. Infections and the Antiphospholipid Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 104–8. DOI: 10.1007/s12016-008-8103-0
 56. Wyman B, Perl A. Metabolic pathways mediate pathogenesis and offer targets for treatment in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2020; 32: 184–91. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000687
 57. Available from: https://www.outcomesumassmed.org/IMPROVE/risk_score/index.html
 58. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132 (3): 936–45. DOI: 10.1378/chest.06-2993; PMID: 17573514.
 59. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140 (3): 706–14. DOI: 10.1378/chest.10-1944; PMID: 21436241.
 60. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 136 (4): 489–500. DOI: 10.1182/blood.202006520; PMID: 32492712; PMCID: PMC7378457.
 61. Conti CB, Henchi S, Coppeta GP, et al. Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: The other side of abnormal coagulation pattern? *Eur J Intern Med* 2020; 77: 147–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.002
 62. Jang JY, Lim YS, Woo JH, et al. Spontaneous rupture of intercostal artery after severe cough. *Am J Emerg Med* 2015; 33 (1): 131. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.06.033
 63. Lee CH, Lan CC, Wang CC, et al. Spontaneous rupture of gastroduodenal artery pseudoaneurysm following vigorous cough. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 529–30. DOI: 10.1038/ajg.2008.52
 64. Dorgalaleh A. Bleeding and Bleeding Risk in COVID-19. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (7): 815–8. DOI: 10.1055/s-0040-1713434
 65. Jobb B, Wiwanitit V. Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 1076029620918308. DOI: 10.1177/1076029620918308
 66. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* 2020; 296 (2): E119–20. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
 67. Zulfikar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): e43. DOI: 10.1056/NEJMc2010472; PMID: 32294340; PMCID: PMC7179995.
 68. Bikelde B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 69. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14860
 70. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14871
 71. Liu X, Zhang X, Xiao Y, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076851
 72. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus* 2020. DOI: 10.2450/2020.0083-20
 73. Preventing Hospital-Associated Venous Thromboembolism: A Guide for Effective Quality Improvement. Available at: <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/vteguide.pdf>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Решетняк Татьяна Магомедовна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: t_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Чельдиева Фариза Алановна – мл. науч. сотр. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», аспирант каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5217-4932

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2641-9785

Tatiana M. Reshetnyak – D. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: t_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Fariza A. Chel'dieva – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-5217-4932

Aleksandr M. Lila – D. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Evgenii L. Nasonov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2641-9785

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с COVID-19: опыт одной больницы

В.И. Сафарян^{✉1}, К.А. Савостьянов^{1,2}, Д.С. Сизгунов¹, А.З. Саргсян¹, П.А. Бирюков¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]vahtang1985@yandex.ru

Аннотация

Введение. Пандемия COVID-19 драматически изменила жизнь людей и работу как отдельных больниц, так и системы здравоохранения в целом. Высокая озабоченность связана с быстрым распространением инфекции, высокой летальностью и перегруженностью больниц. В силу недостаточно ясных причин во многих центрах значительно снизилось количество поступлений больных с острым коронарным синдромом, тогда как известно, что вовремя оказанное вмешательство значительно улучшает прогноз больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST.

Цель. Оценить клинические характеристики больных с ОИМ с подъемом сегмента ST в период репрофилирования центра для пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Всего центр работал на прием больных COVID-19 и с острым коронарным синдромом в течение 1 мес, в период которого госпитализированы 8 больных с ОИМ с подъемом сегмента ST. SARS-CoV-2 диагностировался на основе положительных результатов полимеразной цепной реакции мазка из носо- или ротоглотки, иммуноферментного анализа на иммуноглобулин (Ig) M и IgG в сыворотке или по данным компьютерной томографии (КТ) легких, которые проводились в день поступления вне зависимости от тяжести состояния. ОИМ с подъемом сегмента диагностировался на основе типичных клинических проявлений, сопровождающихся подъемом сегмента ST или вновь выявленной блокады левой ножки пучка Гиса. Стеноз рассматривался как инфаркт-связанное поражение при наличии ангиографических признаков тромботической окклюзии или субокклюзии. Обструктивное поражение коронарных артерий определялось при стенозе >50% на основе визуальной оценки ангиографии.

Результаты. Все больные на ЭКГ имели подъем сегмента ST, у 6 (75%) больных имелся типичный болевой синдром, у 2 (25%) болевой синдром сопровождался одышкой. SARS-CoV-2 обнаружен при полимеразной цепной реакции у 4 (50%), у 2 (25%) – выявлен повышенный титр IgM и IgG. На КТ у 7 (87,5%) – выявлены изменения, характерные для COVID-19. Тяжелое (КТ-3) и среднетяжелое (КТ-2) поражение выявлено у 4 (50%) больных. Всем больным выполнялась коронарография, тромболитиз не проводился никому. У всех пациентов выявлены обструктивные поражения коронарных артерий, требующие реваскуляризации. При сравнении с тем же календарным интервалом предыдущих 3 лет снижение госпитализации ОИМ с подъемом сегмента ST составило 50% и более. Однако при сравнении интервалов времени боль–дверь и дверь–баллон значимых различий не выявлено ($p=0,786$ и $p=0,300$ соответственно).

Заключение. Все пациенты с подозрением на ОИМ с подъемом сегмента ST и COVID-19 имели обструктивное поражение коронарных артерий, требующее реваскуляризации. Отмечено существенное снижение поступления больных с ОИМ с подъемом сегмента ST без изменения временных интервалов до госпитализации и интервенции.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, COVID-19, реваскуляризация

Для цитирования: Сафарян В.И., Савостьянов К.А., Сизгунов Д.С., Саргсян А.З., Бирюков П.А. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с COVID-19: опыт одной больницы. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 43–47. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200574

Original Article

Acute ST-segment elevation myocardial infarction in COVID-19 patients: a single hospital experience

Vakhtang I. Safaryan^{✉1}, Kirill A. Savostyanov^{1,2}, Dmitry S. Sizgunov¹, Artur Z. Sargsyan¹, Petr A. Birukov¹

¹City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]vahtang1985@yandex.ru

Abstract

The COVID-19 pandemic has dramatically changed the lives of people and the work of hospitals and the health system. The rapid spread of infection, high mortality and congestion in hospitals are of high concern. Due to insufficiently causes, the number of admissions of patients with acute coronary syndrome (ACS) has significantly decreased in many centers, while timely intervention significantly improves the prognosis of AMI patients with ST segment elevation.

Aim. To assess the clinical characteristics of patients with ST-segment elevation AMI during the re-profiling of the center for patients with COVID-19.

Materials and methods. In total, the center worked to receive patients with COVID-19 and ACS for one month, during which 8 AMI patients with ST segment elevation were hospitalized. SARS-CoV-2 was diagnosed on the basis of nasopharyngeal or oropharyngeal smear PCR, serum IgM and IgG, or lung CT, which were performed on the day of admission, regardless of the severity of the condition. Segment elevation AMI was diagnosed based on typical clinical presentations accompanied by ST-segment elevation or newly diagnosed LBBB. Stenosis was considered as an infarction-related lesion in the presence of angiographic signs of thrombotic occlusion or subocclusion. Obstructive coronary artery disease was defined as >50% stenosis based on visual assessment of angiography.

Results. All patients had ST-segment elevation, 6 (75%) patients had typical pain syndrome, 2 (25%) patients had pain syndrome accompanied by shortness of breath. SARS-CoV-2 was detected by PCR in 4 (50%), in 2 (25%) – an increased titer of IgM and IgG. CT scan showed 7 (87.5%) changes characteristic of COVID-19. Severe (CT3) and moderately severe (CT2) lesions were found in 4 (50%) patients. All patients underwent coronary angiography, thrombolysis was not performed. All patients had obstructive coronary artery disease requiring revascularization. When compared with the same calendar interval of the previous 3 years, the decrease in hospitalization for AMI with ST elevation was 50% or more. However, when comparing pain-door and door-balloon time intervals, no significant differences were found ($p=0.786$ and $p=0.300$, respectively).

Conclusion. All patients with suspected ST-segment elevation AMI had obstructive coronary artery disease requiring revascularization. There was a significant decrease in the number of patients with AMI with ST-segment elevation without changing the time intervals before hospitalization and intervention.

Keywords: acute myocardial infarction, COVID-19, revascularization

For citation: Safaryan VI, Savostyanov KA, Sizgunov DS, Sargsyan AZ, Birukov PA. Acute ST-segment elevation myocardial infarction in COVID-19 patients: a single hospital experience. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 43–47. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200574

Введение

Пандемия COVID-19 драматически изменила жизнь людей и работу как отдельных больниц, так и системы здравоохранения в целом. Высокая озабоченность связана с

быстрым распространением инфекции, высокой летальностью и перегруженностью больниц. В силу недостаточно ясных причин во многих центрах значительно снизилось количество поступлений больных с острым коронарным

синдром (ОКС) [1, 2]. Разные исследователи указывают на возможную роль уменьшения влияния вредных привычек (курения, потребления избыточной соли, посещения ресторанов и кафе), улучшения экологии (снижения выбросов вредных веществ промышленностью, автомобилями), облегчения доступа к телемедицине. При условии влияния перечисленных факторов можно говорить о снижении заболеваемости острым инфарктом миокарда (ОИМ) [3]. Однако современное представление об инфекциях, в том числе COVID-19, их влиянии на сердечно-сосудистую систему и на систему гемостаза делает маловероятным утверждение о уменьшении заболеваемости ОИМ [4]. Выраженный системный воспалительный ответ стимулирует дестабилизацию атеросклеротических бляшек, усиление тромбообразования, увеличение количества как венозных, так и артериальных тромбов [4, 5]. Широкая кампания по предотвращению распространения COVID-19 могла непреднамеренно привести к отказу больных обращаться к врачам из-за страха заразиться COVID-19. Косвенным подтверждением данного обстоятельства является увеличение времени от начала симптомов до госпитализации, наблюдаемое в различных центрах [6]. Данные явления касаются инфарктных центров в общем, без разграничения на специализированные и неспециализированные для COVID-19. В нашей статье представлен опыт лечения ОИМ с подъемом сегмента *ST* в специализированном центре, куда поступали больные с подтвержденным диагнозом или подозрительными на COVID-19 результатами анализов.

Цель исследования – оценить клинические характеристики больных с ОИМ с подъемом сегмента *ST* в период репрофилирования центра для пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Наш центр принимал больных с подтвержденным диагнозом или подозрительными на COVID-19 результатами анализов и ОКС с подъемом сегмента *ST* в течение 1 мес (с 19.05.2020 по 18.06.2020). SARS-CoV-2 диагностировался на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носо- или ротоглотки, иммуноферментного анализа (ИФА) на иммуноглобулин (Ig) M и IgG в сыворотке или по данным компьютерной томографии (КТ) легких, которые проводились в день поступления вне зависимости от тяжести состояния. ОИМ с подъемом сегмента диагностировался на основе типичных клинических проявлений, сопровождающихся подъемом сегмента *ST* или вновь выявленной блокады левой ножки пучка Гиса. Стеноз рассматривался как инфаркт-связанное поражение при наличии ангиографических признаков тромботической окклюзии или субокклюзии. Обструктивное поражение коронарных артерий определялось при стенозе >50% на основе визуальной оценки ангиографии.

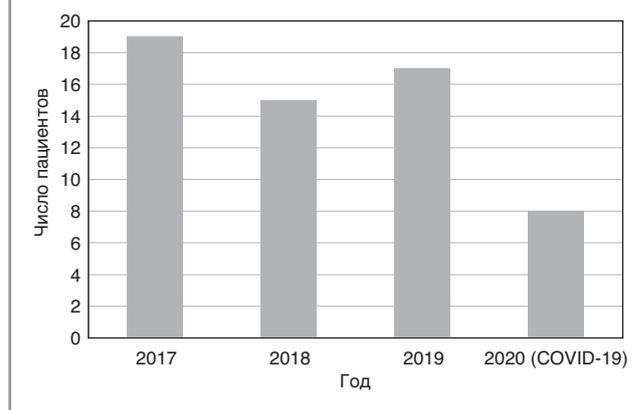
Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ IBM SPSS Statistics Version 22. Сравнение количественных признаков, трех и более групп, ввиду малой выборки проводилось с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты

Всего поступили 8 больных (50% мужчин), удовлетворяющих критериям ОИМ с подъемом сегмента *ST* согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. В таблице представлена детальная характеристика больных. Средний возраст больных составил $70,8 \pm 8,8$ года (75% больных старше 65 лет). У всех больных на ЭКГ регистрировался подъем сегмента *ST* в двух и более смежных отведениях, у 6 (75%) больных имелся типичный болевой синдром, у 2 (25%) болевой синдром сопровождался одышкой. Только у 3 (37,5%) больных до возникновения ОКС вы-

Рис. 1. Число больных с ОИМ в период репрофилирования центра в COVID-19 по сравнению с предыдущими годами.



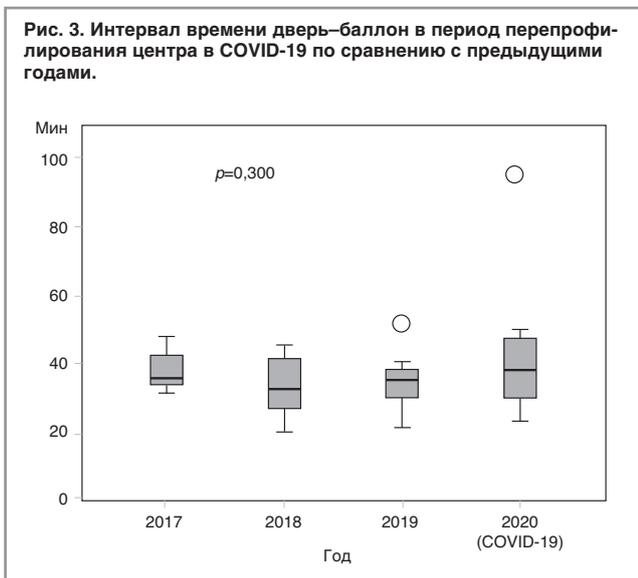
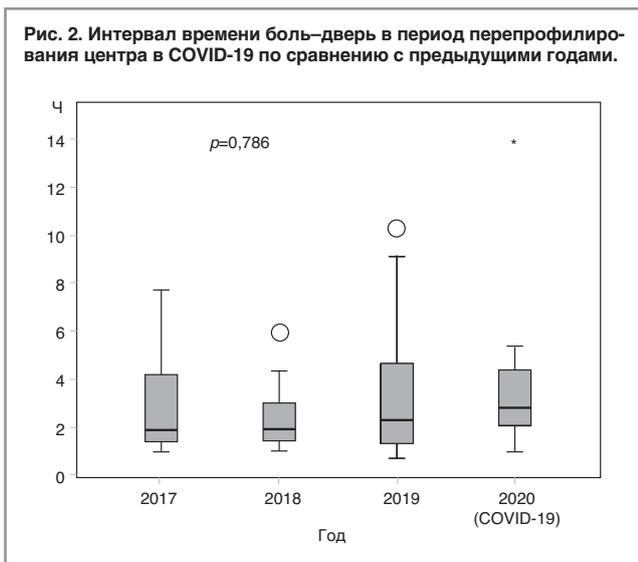
явлен SARS-CoV-2 по данным ПЦР, у 1 (12,5%) больного положительный результат ПЦР выявлен во время госпитализации, у остальных 4 (50%) трехкратно взятые мазки не выявили РНК SARS-CoV-2. Из оставшихся больных у 2 (25%) выявлены IgM и IgG по данным ИФА и 2 (25%) не имели лабораторного подтверждения SARS-CoV-2. Однако по данным мультиспиральной КТ у 7 (87,5%) больных выявлены изменения, характерные для COVID-19, 1 (12,5%) больной не имел изменений на мультиспиральной КТ, однако у него выявлен SARS-CoV-2 по данным ПЦР мазка из носоглотки в момент госпитализации. Тяжелое (КТ-3) и среднетяжелое (КТ-2) поражение выявлено у 4 (50%) больных. Сатурация крови менее 93%, требующая кислородной поддержки, регистрировалась у 4 (50%) больных, при этом 1 (12,5%) – потребовал искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). У всех больных в анамнезе имелась гипертоническая болезнь, у 2 (25%) – сахарный диабет (СД), у 3 (37%) – фибрилляция предсердий, у 2 (25%) – ишемический инсульт в анамнезе и 1 (12,5%) – перенес инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. У 1 (12,5%) больного ИМ являлся первым клиническим проявлением COVID-19. Все пациенты подверглись экстренной коронарографии (КАГ) с последующей реваскуляризацией, тромболизис никому не проводился как до, так и во время госпитализации. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) выполнялись через лучевой доступ и не требовали его смены. У всех пациентов выявлены обструктивные поражения коронарных артерий, требующие реваскуляризации. Двойная антиагрегантная терапия включала ацетилсалициловую кислоту с клопидогрелом у 5 (62,5%) больных, у 2 (25%) – ацетилсалициловую кислоту с прасугрелом, у 1 (12,5%) – ацетилсалициловую кислоту с тикагрелором. По данным КАГ у большинства больных – 6 (75%) – имелось многососудистое поражение. У 5 (62,5%) больных выявлен массивный тромбоз инфаркт-связанной артерии, требующий введения эпифибатида. Два и более стента имплантировано у 5 (62,5%) больных. Полная реваскуляризация одномоментно проведена только у 1 (12,5%) больного. За период госпитализации 1 (12,5%) больной умер, 6 (75%) выписаны в удовлетворительном состоянии, 1 (12,5%) переведен в другой стационар для долечивания ввиду репрофилирования больницы в неинфекционный стационар.

Средняя длительность госпитализации составила 8,7 дня. В течение работы нашего центра, реорганизованного на прием ОКС с подтвержденным диагнозом или подозрительными на COVID-19 результатами анализов, отмечено снижение госпитализации ОИМ с подъемом сегмента *ST* на 50% и более по сравнению с тем же периодом работы лаборатории в течение предыдущих 3 лет (рис. 1). Однако при сравнении интервалов времени боль–дверь и дверь–баллон значимых различий не выявлено (рис. 2, 3).

Характеристика больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (n=8)								
N	1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст, лет	82	77	67	72	80	71	58	60
Пол	Муж	Муж	Жен	Жен	Жен	Муж	Жен	Муж
Индекс массы тела, кг/м ²	20,2	24	28	28,8	27,9	29,3	26,7	27,8
САД, мм рт. ст.	110	125	140	130	130	112	110	125
ДАД, мм рт. ст.	65	70	80	70	80	75	70	80
ЧСС, уд/мин	72	70	85	70	94	54	78	96
SPO ₂ , %	88	94	95	97	90	93	88	92
Боль–дверь, мин	814	140	180	115	61	322	160	200
Боль–баллон, мин	855	175	210	210	105	345	190	250
Дверь–баллон, мин	41	35	30	95	44	23	30	50
ДАТ	А+Т	А+К	А+К	А+К	А+К	А+П	А+П	А+К
Эптифибатид	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет
Доступ	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л
Поражение	Мн	Мн	Од	Од	Мн	Мн	Мн	Мн
Инфаркт-связанная артерия	ПКА	ПКА	ПНА	ПКА	ПКА	ПКА	ПКА	СтЛКА
ТІМІ	0	0	0	1	2	0	0	0
Тромбаспирация	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
БАП	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Прямое стентирование	Нет	Нет	Д	Д	Нет	Нет	Нет	Нет
Линейное стентирование	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет
Устьевое стентирование	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Бифуркационное стентирование	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
ЧКВ НЕ инфаркт-связанной артерии	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Количество имплантированных стентов	2	1	1	1	2	3	2	3
Диаметр стентов, мм	2,5/2,75	2,75	2,75	3,5	3,5/3,5	3,0/3,0/3,5	2,5/2,75	3,0/4,0/2,25
Длина стентов, мм	28/18	23	18	23	33/13	23/28/18	28/38	20/18/23
Название стента	Ка/Ка	Ка	Ка	Ка	Ка/Ка	Ка/Ка/Ка	Ка/Ка	О/О/Ка
ИБС в анамнезе	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
ИМ в анамнезе	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Стентирование в анамнезе	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
КШ в анамнезе	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
ГБ	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
ФП/ТП	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет
СД	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет
Инсульт ишемический в анамнезе	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Инсульт геморрагический в анамнезе	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Анемия	Да	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
ХБП	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Курение	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
SARS-CoV-2: ПЦР	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Да	Нет
SARS-CoV-2: ИФА IgM	Нет	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да	Нет
SARS-CoV-2: ИФА IgG	Нет	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да	Нет
Кислородотерапия	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да	Нет
ИВЛ	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
КТ, объем поражения	2	0	1	2	3	1	3	1
SPO ₂ , %	88	94	95	98	90	93	88	96
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	17,8	7	12	11	23	20	21	13
Лимфоциты (абс. показатель), ×10 ⁹ /л	0,9	1,9	1,7	2,9	1,5	5,9	2,3	2,4
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	361	231	704	507	502	266	251	241
Гемоглобин, г/л	114	132	90	91	119	122	166	156

Характеристика больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (n=8). Окончание								
N	1	2	3	4	5	6	7	8
Креатинин, мкмоль/л	132	95	75	77	70	95	115	106
ЛДГ, ЕД/л	940	336	383	537	801	565	1841	687
Ферритин, нг/мл	498	161		347	1115	361	38	527
СРБ, мг/л	87	4,1	55	48	55	87	94	33
ИЛ-6, пг/мл	–	3,98	20	20	35	–	207	7,9
НМГ	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
НОАК	Нет	Нет	Нет	р	А	Нет	Нет	Нет
ИАПФ/БРА	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да	Н	Да
Статины	Д	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
β-Адреноблокаторы	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Госпитализации, сут	3	4	10	12	14	13		5
Тромбоз стента	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Рецидив ИМ/инсульт/ТЭЛА/кровотечение	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Смерть	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	–	Нет

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO₂ – сатурация кислорода, ДАТ – двойная антиагрегантная терапия, БАП – баллонная ангиопластика, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КШ – коронарное шунтирование, ГБ – гипертоническая болезнь, ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, НМГ – низкомолекулярные гепарины, НОАК – новые оральные антикоагулянты, ИАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, А+К – ацетилсалициловая кислота + клопидогрел, А+П – ацетилсалициловая кислота + прасугрел, А+Т – ацетилсалициловая кислота + тикагрелор, Л – лучевой, Мн – многососудистое, Од – однососудистое, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, СтЛКА – ствол левой коронарной артерии, Ка – Калипсо, О – Опух.



Обсуждение

В нашем центре значительно уменьшилось число поступивших с ОИМ с подъемом сегмента ST, что согласуется с литературными данными, однако временные отрезки от времени возникновения первых симптомов до госпитализации и интервенции не претерпели значимых изменений [1, 2]. Одним из возможных объяснений данному факту может служить страх заразиться COVID-19 в больнице, а подтверждением этому – снижение госпитализации с другими неотложными кардиологическими состояниями. Также в течение эпидемии скорая медицинская помощь и некоторые больницы оказались перегружены и, следовательно, менее доступны для больных. С другой стороны, мы не можем исключить истинное снижение заболеваемости ОИМ из-за возможного парадоксального положительного влияния социального изолирования. Известно, что физическая активность в долгосрочном периоде снижает заболеваемость ОИМ, однако также известно, что внезапная прерывистая избыточная физическая активность увеличивает вероятность ОИМ [7]. Можно предположить, что сидячий образ жизни во время пандемии COVID-19 стабилизирует у некоторых больных нестабильные бляшки. Также важным фактором, возможно, повлиявшим на снижение количества ОИМ, может служить значительное снижение загрязнения воздуха в период пандемии. Хорошо известно, что некоторые вещества, загрязняющие воздух, увеличивают вероятность развития ОИМ [8]. Однако пациенты с COVID-19 могут иметь более высокий болевой порог из-за неврологических осложнений, что может вести к широкой распространенности бессимптомного или малосимптомного ОИМ, а также к увеличению времени от момента начала симптомов до госпитализации [9].

Заключение

Гипотезы об истинном или ложном снижении заболеваемости ОИМ, о возможном механизме данного явления требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Не исключено, что в ближайшем будущем увеличится число страдающих сердечной недостаточностью как результат недостаточно активного лечения ОИМ в период социальной изоляции. При лечении ОИМ с подъемом сегмента ST в

нашем центре не выявлено случаев сочетания типичной клинической картины и отсутствия поражения коронарных артерий, что, на наш взгляд, может служить основанием не откладывать интервенционное вмешательство и проводить его согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, et al. Reinstadler Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J* 2020; 41 (19): 1852–3.
2. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (22): 2871–2.
3. Picano E. Where have all the myocardial infarctions gone during lockdown? The answer is blowing in the less-polluted wind. *Eur Heart J* 2020; 41 (23): 2146–7.
4. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 2017; 136 (12): 1155–66.
5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950–73.
6. Tam CCF, Cheung K-S, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13 (4): e006631.
7. Maron BJ. The paradox of exercise. *New Engl J Med* 2000; 343 (19): 1409–11.
8. Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, et al. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur Heart J* 2019; 40 (20): 1590–6.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 552–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сафарян Вахтанг Иванович – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог ГБУЗ ГКБ №51. E-mail: vahtang1985@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0943-5495

Савостьянов Кирилл Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ №51, ФГБОУ ДПО РМАНПО

Сизгунов Дмитрий Сергеевич – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ №51

Саргсян Артур Заверенович – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ №51

Бирюков Петр Алексеевич – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ №51

Vakhtang I. Safaryan – cardiologist, City Clinical Hospital №51. E-mail: vahtang1985@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0943-5495

Kirill A. Savostyanov – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №51, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitry S. Sizgunov – doctor, City Clinical Hospital №51

Artur Z. Sargsyan – doctor, City Clinical Hospital №51

Petr A. Birukov – doctor, City Clinical Hospital №51

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью. Что нового? Какие перспективы?

А.Д. Эрлих^{1,2}, Д.В. Рябова²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]alexeyerlikh@gmail.com

Аннотация

Представлены основные результаты недавно (в 2020 г.) опубликованных клинических исследований, посвященных изучению дополнительных свойств препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Наиболее значимое среди них – EMPEROR-Reduced, исследование, в котором показано преимущество эмпаглифлозина над плацебо в отношении предотвращения случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за СН у пациентов с хронической СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Важная находка этого исследования – это то, что, как и в недавнем похожем по дизайну исследовании с дапаглифлозином – DAPA-HF, преимущество иНГЛТ-2 не зависело от наличия или отсутствия сахарного диабета у пациентов. Использование эмпаглифлозина у пациентов с острой СН изучено в пилотном исследовании EMPA-RESPONSE-AHF, в котором хотя и не было различий между плацебо и препаратом по влиянию на события первичной конечной точки, но наблюдалась явная тенденция лучших клинических исходов на фоне эмпаглифлозина через 1 и 2 мес наблюдения. Прием еще одного препарата из группы иНГЛТ-2 – сотаглифлозина – в исследовании SOLOIST-WHF у пациентов с диабетом и недавним ухудшением СН (с любой ФВЛЖ) связан с достоверным снижением неблагоприятных событий. В исследовании VERIT CV еще один иНГЛТ-2, эртуглифлозин, хотя и не влиял на отдаленные исходы у пациентов с диабетом и сердечно-сосудистым заболеванием, оказался лучше плацебо по предотвращению случаев госпитализации из-за СН. В целом недавно законченные исследования иНГЛТ-2 показывают, что препараты этой группы, которые уже сейчас играют важную роль в лечении пациентов с СН с низкой ФВЛЖ, в будущем могут стать важным компонентом терапии более широкого круга пациентов и влиять на лечение разных типов СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин, сердечно-сосудистая смерть

Для цитирования: Эрлих А.Д., Рябова Д.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью. Что нового? Какие перспективы? Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 48–51. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200681

Review

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure. What's new? What are the prospects?

Alexey D. Erlikh^{1,2}, Dar'ia V. Riabova²

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

²Bauman City Clinical Hospital №29, Moscow, Russia

[✉]alexeyerlikh@gmail.com

Abstract

This review presents the main results of recently (in 2020) published clinical studies investigating additional properties of drugs of the family of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors in patients with heart failure (HF). Of these, the most important is the EMPEROR-Reduced study which demonstrates the superiority of empagliflozin over placebo in preventing cardiovascular death and hospitalization for HF in patients with chronic HE with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). An important finding of this study is that, as in a recent study with a similar design with dapagliflozin – DAPA-HF, the benefit of SGLT2 inhibitors was independent on the presence or absence of diabetes mellitus in patients. The use of empagliflozin in patients with acute HF was studied in the EMPA-RESPONSE-AHF pilot study, in which, although there was no difference between placebo and the drug in the effect on the primary endpoint events, there was a clear trend towards improvement in clinical outcomes under the treatment with empagliflozin after 1 and 2 months of follow up. Administration of another member of the SGLT2 inhibitors family – sotagliflozin – in the SOLOIST-WHF study in patients with diabetes and recent worsening HF (with any LVEF) was associated with a significant decrease in adverse events. In the VERIT CV study, another SGLT2 inhibitor, ertugliflozin, although it had no effect on long-term outcomes in patients with diabetes and cardiovascular disease, was better than placebo in preventing hospitalization for heart failure. Overall, the recently completed studies of SGLT2 inhibitors show that drugs of this family, which already play an important role in the treatment of patients with HF with reduced LVEF, may in the future become an important component of therapy in a wider range of patients with various types of HF.

Keywords: heart failure, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin, cardiovascular death

For citation: Erlikh AD, Riabova DV. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure. What's new? What are the prospects? Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 48–51. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200681

Последние годы особенно пристальное внимание медицинского сообщества направлено на препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2, или глифлозины). Интерес этот обусловлен не только тем, что практически все основные представители этой группы препаратов для лечения сахарного диабета (СД) – дапаглифлозин [1], эмпаглифлозин [2], канаглифлозин [3] – связаны с уменьшением частоты сердечно-сосудистых исходов, но и тем, что иНГЛТ-2 показали свою клиническую эффективность в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Интересно, что, демонстрируя связь с улучшением сердечно-сосудистых исходов в целом, глифлозины оказывают влияние отдельно на прогрессирование сердечной недостаточности (СН). Опыт предыдущих лет говорит о том, что

далеко не всегда предотвращение развития ХСН обязательно означает эффективность ее лечения. Так, например, хорошо известные исследования GISSI-HF и CORONA не выявили положительного влияния статинов на лечение ХСН, несмотря на очевидную их пользу в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [4, 5].

При этом в отношении иНГЛТ-2 есть объективные предпосылки к тому, что они могут обладать клинической эффективностью при лечении ХСН. Различные потенциальные механизмы действия иНГЛТ-2 представлены в таблице [6]. Совокупность этих механизмов, которые в основном не являются специфичными для пациентов с диабетом, также служит обоснованием для проведения клинических исследований эффективности иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН независимо от наличия у них диабета (см. таблицу).

Возможные механизмы действия иНГЛТ-2 в отношении лечения пациентов с сердечной недостаточностью (адаптировано)	
Возможные механизмы	
1.	Стимуляция натрийуреза
2.	Стимуляция осмотического диуреза
3.	Подавление Na ⁺ /H обменника кардиомиоцитов
4.	Повышение энергетической мощности кардиомиоцитов (путем изменения метаболизма миокарда)
5.	Снижением массы миокарда левого желудочка
6.	Улучшение систолической и диастолической функции
7.	Улучшение состояния сердца за счет снижения пред- и постнагрузки
8.	Увеличение числа циркулирующих проангиогенных клеток-предшественников
9.	Повышение уровня эритропоэтина
10.	Улучшение эндотелиальной функции
11.	Уменьшение активности киназы Ca ²⁺ /кальмодулинзависимого протеина в миокарда
12.	Улучшение аутофагии миокарда
13.	Подавление миокардиального фиброза
14.	Увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, потребления кислорода, коронарного кровотока, опосредованных повышением уровня циркулирующего глюкагона

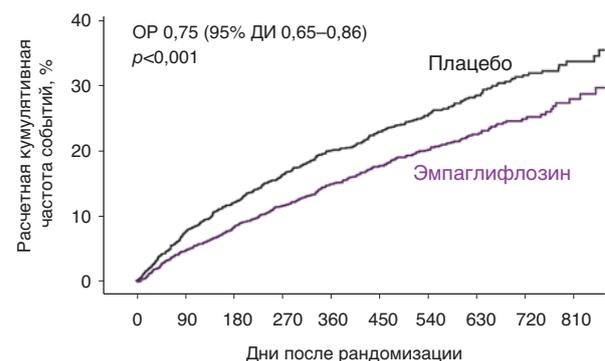
Одним из ключевых звеньев в механизме действия иНГЛТ-2 при ХСН является увеличение натрийуреза, что, например, продемонстрировано в работе с эмпаглифлозином, где прием этого препарата приводил к более значимому выведению натрия с мочой по сравнению с плацебо и где показано, что этот эффект становится значительно более выраженным на фоне использования петлевого диуретика [7].

Первым крупным исследованием, посвященным изучению иНГЛТ-2 при ХСН, стало исследование DAPA-HF (Empagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [8], в котором оценивались эффективность и безопасность дапаглифлозина у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В это плацебо-контролируемое исследование III фазы включены 4744 пациента с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA и с низкой ($\leq 40\%$) ФВЛЖ, которые рандомизированы к приему либо дапаглифлозина (10 мг 1 раз в день), либо плацебо. В качестве комбинированной первичной конечной точки рассматривались случаи ухудшения течения ХСН или смерть от сердечно-сосудистых причин. За 18,2 мес события первичной конечной точки развились у 16,3% пациентов в группе дапаглифлозина и у 21,2% пациентов в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,74; 95% доверительный интервал – ДИ 0,65–0,85; $p < 0,001$). Частота госпитализации из-за ХСН значимо реже в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (9,7% vs 13,4%; ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83). Частота сердечно-сосудистой смерти (ССС) также значимо меньше в группе дапаглифлозина (9,6% vs 11,5%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98). Также значимо меньшей на фоне приема дапаглифлозина была частота смертельных исходов от любых причин (11,6% vs 13,9%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97).

Безопасность дапаглифлозина в исследовании DAPA-HF сравнима с плацебо, а частота прекращения приема исследовательского препарата значимо не различалась и составила 10,5% в группе дапаглифлозина и 10,9% в группе плацебо ($p = 0,71$).

Важно, что эффекты дапаглифлозина и его польза для пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ не зависели от наличия или

Исследование IMPEROR-Reduced. Частота развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация из-за СН).



отсутствия СД. У пациентов с СД в анамнезе снижение риска развития событий первичной конечной точки в группе дапаглифлозина составило 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90), а у пациентов без СД – 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,88).

Исследование DAPA-HF можно считать революционным, так как оно открыло возможность широкого практического использования иНГЛТ-2 у пациентов с СН, даже при отсутствии диабета. С середины 2020 г. дапаглифлозин разрешен к использованию в России по новому показанию: «сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности»*.

В 2020 г. закончились сразу несколько исследований, посвященных возможности использования других иНГЛТ-2: EMPEROR-Reduced с эмпаглифлозином, SOLOIST-WHF с сотаглифлозином и VERITS CV с эртуглифлозином. Каждое из них следует разобрать отдельно.

Исследование EMPEROR-Reduced

В двойное слепое исследование EMPEROR-Reduced (Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure) [9] включены 3730 пациентов с ХСН II–IV класса по NYHA с ФВЛЖ $\leq 40\%$, которые рандомизированы к приему эмпаглифлозина (10 мг 1 раз в день) или плацебо в дополнение к стандартной терапии. В течение 16 мес у включенных пациентов оценивались случаи смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации из-за ухудшения СН (первичная конечная точка). События первичной конечной точки развились у 361 из 1863 пациентов в группе эмпаглифлозина (19,4%) и у 462 из 1867 пациентов в группе плацебо (24,7%) [ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86; $p < 0,001$] (см. рисунок). Эффекты эмпаглифлозина не зависели от возраста и пола пациентов, от генеза СН (ишемическая или неишемическая), от исходного приема антагонистов минералокортикоидов или сакубитрила/валсартана. Важно отметить, что связь приема эмпаглифлозина с уменьшением частоты неблагоприятных событий первичной конечной точки проявлялась как у пациентов с диабетом (ОР 0,72; 95% ДИ 0,60–0,87), так и у пациентов без диабета (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,97). В исследовании EMPEROR-Reduced частота госпитализации из-за СН в группе эмпаглифлозина значимо меньшая, чем в группе плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59–0,81), а частота ССС и смерти от любых причин не различалась между группами эмпаглифлозина и плацебо: ОР 0,92; 95% ДИ 0,75–1,12 и ОР 0,92; 95% ДИ 0,77–1,10 соответственно.

Кроме того, в исследовании EMPEROR-Reduced показано, что прием эмпаглифлозина связан со значительно меньшим

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014.

ухудшением почечной функции и с меньшей частотой осложнений со стороны функции почек.

иНГЛТ-2 у пациентов с почечной дисфункцией

Если отвлечься от темы ХСН, то надо отметить, что в 2020 г. опубликованы результаты еще нескольких исследований иНГЛТ-2. В одном из них – DAPA-CKD – дапаглифлозин также продемонстрировал возможность улучшать исходы, включая смертельные, у пациентов с нарушенной функцией почек независимо от наличия или отсутствия у них СД [10]. В другом – SCORED – показано, что использование сотаглифлозина у пациентов с СД и хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации 25–60 мл/мин) связано с уменьшением суммы случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации из-за СН и urgentных визитов к врачу из-за ХСН. В этом исследовании прием сотаглифлозина не ассоциирован со снижением смертности [11].

Еще одно, схожее по дизайну, исследование – CREDENCE – посвящено изучению использования канаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) и нефропатией (хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина 30–90 мл/мин + альбуминурия). Его результаты показали, что прием канаглифлозина у включенных пациентов связан с уменьшением риска почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений [12].

Важно отметить, что в каждом из этих клинических исследований прием исследуемого препарата (дапаглифлозин, сотаглифлозин и канаглифлозин) связан с достоверно меньшей частотой госпитализаций из-за СН. Этот факт может косвенно указывать на общий механизм действия иНГЛТ-2 в отношении уменьшения явлений СН.

Находки, которые продемонстрировали исследования дапаглифлозина и эмпаглифлозина в DAPA-HF и EMPEROR-Reduced соответственно, заставляют не только расширить спектр их применения, перенести его на пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ, но и обсудить, являются ли их эффекты уникальными или относятся к другим представителям иНГЛТ-2, т.е. можно ли говорить о так называемом класс-эффекте. Понять это помогли другие исследования иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН.

Исследование SOLOIST-WHF

Еще один представитель этого класса – препарат сотаглифлозин – изучен в исследовании SOLOIST-WHF (Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure) [13]. Это двойное слепое исследование, куда включены 1222 пациента с СД 2, которые недавно госпитализированы из-за ухудшения СН (включение в исследование закончилось раньше запланированного срока из-за отсутствия спонсорской поддержки). Участники исследования рандомизированы к приему 200 мг сотаглифлозина (n=608) с повышением дозы до 400 мг в зависимости от побочных эффектов или к приему плацебо (n=614). В качестве неблагоприятных событий первичной конечной точки оценивались случаи ССС, госпитализации или экстренных визитов к врачу из-за СН. За 9 мес наблюдения частота случаев первичной конечной точки (число событий за 100 пациенто-лет) была значительно меньшей в группе принимавших сотаглифлозин по сравнению с плацебо (51,0 vs 76,3; ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,85; $p < 0,001$). Не выявлено различий между группами сотаглифлозина и плацебо по частоте случаев ССС (ОР 0,84; 95% ДИ 0,58–1,12) и смерти от любых причин (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59–1,14). Важно отметить, что связь приема сотаглифлозина с меньшей частотой событий первичной конечной точки не зависела от значения ФВЛЖ. Прием сотаглифлозина связан с большей частотой таких побочных эффектов, как диарея (6,1% vs 3,4%) и гипогликемия (1,5% vs 0,3%).

Таким образом, говоря о результатах исследования SOLOIST-WHF, нужно отметить, что оно стоит в некоторой

стороне от DAPA-HF и EMPEROR, так как в него включались только пациенты с СД, а также пациенты с любой ФВЛЖ и недавним ухудшением течения ХСН. Первое обстоятельство не позволяет перенести данные SOLOIST на пациентов с ХСН без диабета. Два других, хотя и не дают основания рекомендовать иНГЛТ-2 для лечения ХСН без сниженной ФВЛЖ, но, несомненно, вселяют оптимизм в дальнейших исследованиях этой группы препаратов у пациентов с острой СН (ОСН), пациентов без диабета, пациентов с сохранной ФВЛЖ.

Исследование VERITS CV

Еще об одном исследовании 2020 г., посвященном использованию иНГЛТ-2, надо обязательно упомянуть, хотя оно и не касается напрямую лечения пациентов с ХСН. Это VERITS CV [14] – двойное слепое рандомизированное исследование 8246 пациентов с СД 2 и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, которые рандомизированы к приему 5 или 15 мг эртуглифлозина (n=5493) или плацебо (n=2745). В качестве неблагоприятных событий первичной конечной точки оценивались случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. Среднее время наблюдения составило 3,5 года, и за этот срок частота развития событий первичной конечной точки между группами сравнения не различалась: они случились у 653 пациентов в группе эртуглифлозина (11,9%) и у 327 пациентов в группе плацебо (11,9%). Также не выявлено различий по частоте случаев нефатального инфаркта миокарда (ОР 1,04; 95% ДИ 0,86–1,27), нефатального инсульта (ОР 1,00; 95% ДИ 0,76–1,32) и ССС (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77–1,11).

Можно видеть, что исследование VERITS CV показало, что в отличие от других известных иНГЛТ-2 использование эртуглифлозина не связано с улучшением сердечно-сосудистых исходов. Единственная вторичная конечная точка, где этот препарат оказался лучше плацебо, – частота госпитализации из-за СН (2,5% vs 3,6%; ОР 0,70; 95% ДИ 0,54–0,90). Надо отметить, что в этом исследовании довольно большая доля пациентов исходно имела признаки СН – 24%, и связь использования эртуглифлозина с уменьшением частоты развития ХСН и госпитализации из-за ХСН отмечалась также у пациентов без исходной СН. Кроме того, показано, что эртуглифлозин более эффективен у пациентов с исходной ФВЛЖ < 45% по сравнению с пациентами, у которых ФВЛЖ была 45% и выше или неизвестна.

Таким образом, хотя исследование VERITS CV можно считать «провальным» для эртуглифлозина в отношении предотвращения сердечно-сосудистых исходов, его результаты не позволяют полностью «закрыть дверь» этому препарату для возможностей дальнейшего его изучения у пациентов с СН. Кроме того, некоторые «успехи» эртуглифлозина в отношении пациентов с ХСН могут косвенно свидетельствовать о справедливости суждений о механизмах пользы других иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН.

Острая сердечная недостаточность

Еще одна важная публикация 2020 г. является обзором результатов небольшого, но очень значимого исследования использования эмпаглифлозина у пациентов с ОСН – EMPA-RESPONSE-AHF (Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effect of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure) [15]. В это двойное слепое исследование включены 80 пациентов с острой декомпенсацией СН с диабетом и без него, которые рандомизированы к 30-дневному приему эмпаглифлозина 10 мг в день или плацебо. В качестве первичной конечной точки оценивались изменение визуальной аналоговой шкалы одышки, ответ на диуретик (изменение веса на 40 мг фуросемида) и изменение уровня мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP. Результаты иссле-

дования показали, что не выявлено значимых различий между группами эмпаглифлозина и плацебо ни по одному из показателей первичной конечной точки. При этом результаты исследования показали важное преимущество иНГЛТ-2 в отношении клинических исходов (события вторичной конечной точки). Так, случаи внутрибольничного ухудшения СН, повторной госпитализации из-за ХСН или смерти от любых причин за 60 дней наблюдения развились у 4 (10%) пациентов в группе эмпаглифлозина и у 13 (33%) пациентов в группе плацебо ($p=0,014$). В целом также продемонстрировано, что на фоне приема эмпаглифлозина более выражен диуретический ответ, отмечалась более значимая потеря массы тела в 1-й и к 4-му дню лечения, хотя средняя суточная доза фуросемида к 4-му дню в группах эмпаглифлозина и плацебо была одинаковой. Частота побочных эффектов между группами значимо не различалась, но частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий значимо меньше среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин (23% vs 44%; $p=0,046$).

Исследование EMPA-RESPONSE-AHF было очень небольшим и пилотным. Не показав преимуществ иНГЛТ-2 в отношении субклинических конечных точек, оно дает довольно веские основания предполагать, что более крупные рандомизированные исследования могут продемонстрировать явное клиническое преимущество у пациентов с ОСН.

Продолжающиеся исследования

Затронув вопрос будущего иНГЛТ-2 у пациентов с СН, в первую очередь нужно сказать о том, что в 2021 г. ожидается окончание исследования III фазы DICTATE-AHF (Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure) [16], в котором у пациентов с диабетом и острой декомпенсацией ХСН сравнивается дапаглифлозин и плацебо.

Планируется также окончание исследования DELIVER [17, 18], посвященного изучению использования дапаглифлозина у пациентов с ХСН II–IV стадий по NYHA и сохранной ФВЛЖ. До сих пор нет практически ни одного очевидно доказанного вмешательства, улучшающего исходы (выживаемость) у этой категории пациентов. Между тем в отношении иНГЛТ-2, в частности для эмпаглифлозина, есть достаточные субклинические предпосылки для того, чтобы ждать положительных результатов использования иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН и сохранной ФВЛЖ [19].

Заключение

В 2020 г. иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, а возможно, и эмпаглифлозин) стали обязательной частью лечения пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ, в том числе у пациентов без диабета (наряду с β -адреноблокатором, сакубитрилом/валсартаном, антагонистом минералокортикоидных рецепторов). Есть данные, указывающие на то, что и другие препараты этой группы могут вызывать улучшение сердечно-сосудистых

исходов у пациентов с СН, в том числе с сохранной ФВЛЖ, а также во время острой декомпенсации ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
2. 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.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57B. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
4. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–39.
5. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
6. Lam CSP, Chandramouli C, Ahojja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Ass* 2019; 8 (20): 1–12.
7. Griffin M, Rao VS, Miranda JI, et al. Empagliflozin in Heart Failure. *Circulation* 2020; 142: 1028–39.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
9. Packer M, Anker SD, Butler L, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.
10. Heerspink HJL, Stefansson BV, Rotter RC, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46.
11. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–39.
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306.
13. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117–28.
14. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERITIS-CV investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–35.
15. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur Heart J* 2020; 22 (4): 713–22.
16. National Institutes of Health. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure (DICTATE-AHF). Identifier NCT04298229. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04298229>
17. National Institutes of Health. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER). NCT03619213. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213?term=dapagliflozin&cond=Heart+Failure+with+Preserved+Ejection+Fraction&rank=1#wrapp>. Accessed: 13 August 2018.
18. Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction: will the DELIVER study deliver? *Diabetes Ther* 2020; 11: 2207–19.
19. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, et al. Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Basic to Translational Science* 2019; 4 (1): 27–37.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Эрлик Алексей Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-кардиолог, проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд-нием кардиореанимации ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: alexeyeriikh@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0607-2673

Рябова Дарья Владиславовна – врач-кардиолог отд-ния неотложной кардиологии ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана»

Alexey D. Erikkh – Cand. Sci. (Med.), Prof., cardiologist, Pirogov Russian National Research Medical University, Bauman City Clinical Hospital №29. E-mail: alexeyeriikh@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0607-2673

Dar'ia V. Riabova – cardiologist, Bauman City Clinical Hospital №29

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Статины в отдельных популяциях пациентов: научные данные и алгоритмы для практикующего врача

А.В. Сусеков[✉]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]asus99@mail.ru

Аннотация

Лечение ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (статины) – основа первичной и вторичной профилактики атеросклероза и регламентировано во многих международных и российских консенсусах и рекомендациях. Результаты гипохолестеремических исследований с «твердыми» конечными точками показали, что и в комбинированной терапии возможно дальнейшее снижение сердечно-сосудистого (СС) риска при достижении очень низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности (0,5–1 ммоль/л), при этом нет повышения риска побочных эффектов. Несмотря на научный прогресс в этой области, существуют большие барьеры между рекомендациями и реальной клинической практикой применения статинов в нашей стране. По-прежнему даже больным очень высокого СС-риска врачи разных специальностей назначают низкие и средние дозы статинов, пока мало реализованы возможности комбинированной терапии. В этой обзорной публикации будет представлен анализ доказательной базы, а также предпринята попытка гармонизации рекомендаций, консенсусов экспертов по оптимизации терапии статины в отдельных группах пациентов – в первичной профилактике (низкий/умеренный СС-риск), у больных высокого/очень высокого СС-риска, у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, а также у больных с подтвержденной семейной гиперхолестеринемией. В этой публикации представлены возможные алгоритмы применения статинов в этих категориях больных, которые, по мнению автора, будут полезны практикующим врачам в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: холестерин липопротеинов низкой плотности, дислипидемия, статины, алгоритмы, первичная профилактика, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, семейная гиперхолестеринемия

Для цитирования: Сусеков А.В. Статины в отдельных популяциях пациентов: научные данные и алгоритмы для практикующего врача. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 52–60. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200626

Review

Statins in certain patient populations: scientific evidence and algorithms for practicing physicians

Andrey V. Susekov[✉]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[✉]asus99@mail.ru

Abstract

Treatment with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins) is the basis for primary and secondary prevention of atherosclerosis and is regulated by many international and Russian guidelines and consensus. Data from lipid-lowering studies with "hard" endpoints showed that combination therapy can also lead to a further reduction in cardiovascular (CV) risk with the achievement of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol (0.5–1 mmol/L) without increasing the risk of side effects. Despite the scientific progress in this field, there are large barriers between the recommendations and the real clinical practice of using statins in our country. As before, even patients with a very high CV risk are prescribed low and medium doses of statins by doctors of various specialties; the possibilities of combination therapy are still poorly realized. This review will provide an analysis of the evidence base, as well as an attempt to harmonize recommendations, expert consensus on optimizing statin therapy in certain patient groups – in primary prevention (low/moderate CV risk), in patients with high/very high CV risk in patients with arterial hypertension and dyslipidemia, as well as in patients with confirmed familial hypercholesterolemia. This publication presents possible algorithms for the use of statins in these categories of patients, which, in the author's opinion, will be useful for practicing physicians in their day-to-day clinical practice.

Keywords: low-density lipoprotein cholesterol, dyslipidemia, statins, algorithms, primary prevention, arterial hypertension, cardiovascular risk, familial hypercholesterolemia

For citation: Susekov AV. Statins in certain patient populations: scientific evidence and algorithms for practicing physicians. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 52–60. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200626

Введение

Повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме крови тесно связано с развитием и прогрессированием атеросклероза различных локализаций, а также с повышенной частотой инфарктов и инсультов [1–4]. В консенсусах Европейского общества атеросклероза обобщен опыт эпидемиологических, генетических и интервенционных исследований по снижению уровня ХС ЛНП [1, 2]. В этих документах убедительно продемонстрирована достоверная дозозависимая ассоциация между абсолютной величиной снижения уровня ХС ЛНП в плазме крови и риском атеросклеротических заболеваний. В 2018–2019 гг. опубликованы новые рекомендации Американской ассоциации кардиологов (АНА)/Американского колледжа кардиологов (ACC) и Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, в рекомендациях снижены целевые уровни ХС ЛНП

для всех категорий сердечно-сосудистого (СС) риска [3, 4]. В этих рекомендациях были пересмотрены целевые уровни ХС ЛНП в сторону снижения с минимальным значением для лиц очень высокого СС-риска – не более 1,4 ммоль/л; для лиц с атеросклерозом, которые, несмотря на терапию статинами, перенесли не менее 2 осложнений (инфаркт миокарда – ИМ или инсульт), целевые уровни ХС ЛНП еще ниже – не более 1,0 ммоль/л, правда, класс/уровень доказательности довольно низок – IIb В). В рекомендациях ACC/АНА 2018 г. [3] целевые уровни ХС ЛНП для этой же категории пациентов выше – не более 1,8 ммоль/л. Несмотря на положительные результаты исследований и обновленные рекомендации, большинство больных и в Российской Федерации, и за рубежом не достигают целевых уровней ХС ЛНП [5–8]. В частности, по данным наблюдательного исследования DYSIS, проводившегося в РФ, только 12% перенесших ИМ, острый коронарный синдром (ОКС) или ишемический инсульт (очень высокий риск) достигли целевых уровней ХС ЛНП [8].

Таблица 1. Оценка, категории и «усилители» («enhancers») СС-риска в международных рекомендациях (адаптировано с изменениями [3, 4])

	Рекомендации ACC/АНА 2018 г. [3]	Рекомендации EAS/ESC 2019 г. [4]
Оценка СС-риска	Фатальный и нефатальный риск, 5 когортных исследований, возраст, пол, общий ХС, ХС ЛВП, САД, курение. 20–59 лет: пожизненный риск. 40–75 лет: 10-летний риск	Общий СС-риск: смерть от ССЗ. 12 европейских когортных исследований, страны с низким и высоким СС-риском, возраст, пол, общий ХС, ХС ЛВП, САД, курение
Категории СС-риска	10-летний СС-риск: высокий – ≥20%	10-летний СС-риск: очень высокий – ≥10%
	Умеренный – 7,5–19,9%	Высокий – ≥5%<10%
	Пограничный – 5–7,5%	Умеренный – ≥1%<5%
	Низкий – <5%	Низкий – <1%
«Усилители» СС-риска (США) и модификаторы СС-риска (EAS/ESC) 2019 г.	Семейный анамнез (+), ЛНП≥4,9 ммоль/л, постоянная гипер-ТГ≥2 ммоль/л, метаболический синдром, ХПН, преждевременная менопауза, преэклампсия в анамнезе, ревматоидный артрит, псориаз, ВИЧ, вчСРБ≥2,0 мг/л, ЛП(а)≥50 мг/дл, apoB≥1,3 г/л, особенно если ТГ≥2,3 ммоль/л. Лодыжечно-плечевой индекс <0,9	Ожирение и центральное ожирение (1ИМТ и окружности талии), низкая физическая активность, психосоциальный стресс, семейный анамнез (+) [м<55, ж<60], воспалительные заболевания, психические заболевания, фибрилляция предсердий, ГЛЖ, ХПН
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХПН – хроническая почечная недостаточность, САД – систолическое АД, apoB – аполипопротеин В.		

В этой обзорной публикации представлены анализ доказательной базы, место статинотерапии в рекомендациях у больных в первичной профилактике, пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с разной степенью СС-риска и у пациентов, относящихся к категории очень высокого/высокого СС-риска, включая больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). В статье также представлены возможные алгоритмы применения статинов в этих категориях больных, которые, по мнению автора, будут полезны практикующим врачам в повседневной клинической практике.

Статины в первичной профилактике ССЗ

Низкий СС-риск – это преимущественно пациенты молодого возраста, у которых риск фатальных СС-осложнений по алгоритму SCORE не превышает 1% (фактически – 0%) [4]. Таким лицам, как правило, рекомендуется немедикаментозная СС-профилактика для контроля основных факторов СС-риска – гиперхолестеринемии (ГХС), повышенного/высокого артериального давления (АД), избыточной массы тела и гиподинамии [3, 4]. Согласно алгоритму SCORE, «верхняя граница» по неназначению статинов – это показатель SCORE менее 1% [4]. Это, к примеру, некурящая женщина 50 лет с систолическим АД (САД) 140 мм рт. ст. (на терапии или без нее), с уровнем общего ХС 7 ммоль/л или курящая женщина 40 лет и таким же уровнем общего ХС. Для мужчин низкий риск с баллами SCORE 0% – это, например, некурящий пациент не старше 40 лет с уровнем общего ХС 6 ммоль/л, нормальным АД. Курящий мужчина того же возраста по всем категориям АД и общего ХС имеет риск фатальных осложнений 1% и уже относится к категории умеренного СС-риска [4]. Пациенты с определенной семейной гетерозиготной ГХС или первичной полигенной ГХС (уровень ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л), которые, согласно рекомендациям [4], относятся к категории очень высокого СС-риска и имеют абсолютные показания для лечения статинами.

Умеренный СС-риск (SCORE 1%≤5%) – это большинство пациентов трудоспособного возраста в широком возрастном диапазоне: женщины – от 40 до 65 лет, мужчины – от 40 до 60 лет. Больные старше 60 лет независимо от уровня общего ХС или АД уже относятся к категории высокого СС-риска (за исключением, пожалуй, женщин с нормальным АД и уровнем ХС); им уже необходимо назначить статины. Обоснование назначения статинов пациентам умеренного СС-риска – довольно сложная задача в клинической практике, требующая умения применять на практике «реклассификаторы», или «усилители» («enhancers») в оригинальной публикации) СС-риска (табл. 1) [3, 4].

Оценивая риск у лиц молодого возраста с ГХС, прежде всего следует исключить случаи семейной гетерозиготной

или полигенной ГХС IIa типа, при этом в идеале необходимо провести ДНК-диагностику. Если она недоступна, то нужно ориентироваться на специальные диагностические алгоритмы для СГХС [4, 9, 10].

Распространенность СГХС растет с каждым годом и встречается в европейских популяциях с частотой 1/200–1/250. Всего в мире таких больных 14–34 млн, в РФ (по предварительным подсчетам) – более 700 тыс. больных с гетерозиготной и около 140 пациентов с гомозиготной формой СГХС [11–13]. Литературные обзоры и клинические случаи лечения больных с СГХС нами опубликованы ранее [14–18]. Повышение уровня ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по СС-заболеваниям (ССЗ) и ГХС, а также наличие клинических признаков СГЛП (ксантомы, ксантелазмы, утолщение ахилловых сухожилий) позволяют заподозрить диагноз СГХС. Для постановки диагноза СГХС могут помочь международные алгоритмы SIMON Broome и алгоритм голландских липидных клиник Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) [4, 9–13]. При подсчете количества баллов, основанных на семейном анамнезе, преждевременных инфарктах, случаях внезапной смерти у родственников 1-й линии родства, исходном уровне ХС ЛНП, наличии ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы до 45 лет, а также результатах ДНК-диагностики при сумме баллов >8 ставится диагноз определенной СГХС, 6–8 баллов – вероятной СГХС и 3–5 баллов – возможной СГХС [4, 9–13]. Терапия статинами у взрослых с подтвержденной СГХС, но без больших факторов СС-риска начинается с 18 лет или раньше (если диагноз поставлен в детстве – то с 8 лет) с достижением 50% снижения уровня ХС ЛНП или целевого уровня ХС ЛНП≤2,6 ммоль/л, степень доказательности IС [4, 9, 10]. Из-за высокого уровня ХС ЛНП (5–8 ммоль/л) у таких пациентов часто требуется назначение комбинированной гиполипидемической терапии (ИБ) [3, 4].

Пациенты до 40 лет с несемейной ГХС и уровнем общего ХС 6–7 ммоль/л без АГ и курения относятся к категории низкого СС-риска (SCORE 0%) и, как правило, не требуют терапии статинами [3, 4]. Для мужчин низкого СС-риска «верхняя граница» по уровню ХС – это до 6 ммоль/л, для женщин – до 7 ммоль/л. В таких клинических ситуациях автор использует различные международные алгоритмы для подтверждения статуса низкого СС-риска (табл. 2), а также различные реклассификаторы риска. Среди алгоритмов по первичной профилактике можно использовать калькулятор Pooled Cohort Equitation, в котором указана граница для назначения статинов – СС-риск >7,5% (см. табл. 2) [3]. В рекомендациях ACC/АНА 2018 г. лишь у лиц с выраженной ГХС (20–75 лет) с уровнем ХС ЛНП>4,9 ммоль/л рекомендована терапия статинами в максимально переносимых дозах,

Таблица 2. Международные алгоритмы по первичной профилактике
Алгоритм SCORE [4] Алгоритм ACC/ANA Pooled Cohort Equation: (cvriskcalculator.com) Фрамингемский алгоритм: Калькулятор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (wpcalc.com) Алгоритм Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) с использованием коронарного кальция: https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx Алгоритм JBS-III: jbs3risk.com Reynolds Risk Score: Reynolds Risk Score for Cardiovascular Risk in Women – MDCalc Алгоритм QRISK/QRISK Lifetime: QRISK3/QRISK lifetime

Таблица 3. Степени СС-риска у больных АГ и с дислипидемией		
	Из рекомендаций по АГ ESC/ESH [34]	Из рекомендаций по дислипидемиям ESC/EAS [4]
Высокий СС-риск	SCORE \geq 5–10%, ГЛЖ, умеренная ХПН (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²), СД 2 без поражения органов-мишеней, гипертония 3-й степени (АД \geq 180/110 мм рт. ст.)	То же, что и у больных АГ +СГЛП без «больших» ФР, ХС ЛНП>4,9 ммоль/л, общий ХС>8 ммоль/л
Умеренный СС-риск	Гипертония 2-й степени, SCORE \geq 1<5%	SCORE \geq 1<5%, молодые пациенты с СД 1 (<35 лет), СД 2 (<50 лет), продолжительность СД<10 лет
Низкий СС-риск	SCORE<1% (0%)	SCORE<1% (0%)

однако степень доказательности не самая высокая (IВ–R). Аббревиатура В–R означает, что это «умеренное качество доказательности, >1 рандомизированного исследования и метаанализа» [3]. При нормальном уровне ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) такому уровню ХС ЛНП соответствует уровень общего ХС более 7 ммоль/л. На практике также следует учитывать «лабораторные» реклассификаторы риска – повышение уровня ЛП(а) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), если значения этих маркеров повышены (вчСРБ \geq 2,0 мг/л, ЛП(а) \geq 50 мг; см. табл. 1) – это служит основанием для начала терапии статинами.

Из инструментальных тестов в первичной профилактике СС-риска [3, 4] валидированы тесты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с подсчетом коронарного кальция с определением индекса Агатсона [19, 20] и ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных и периферических артерий [3, 4]. Согласно рекомендациям, разработанным Обществом по лучевой диагностике атеросклероза [21], применение метода МСКТ коронарных артерий с классом доказательности I оправданно в качестве начального диагностического теста в амбулаторных условиях у лиц до 65 лет с атипичными болями в грудной клетке, если нет ишемической болезни сердца (ИБС), как дополнительного теста у лиц с сомнительными результатами стресс-тестов (ВЭМ), если также диагноз ИБС не установлен. Назначение МСКТ с определением индекса Агатсона оправданно с классом доказательности I при обследовании мужчин (до 50 лет) и женщин (до 60 лет) с болями в грудной клетке и нормальной (или недиагностической для ИМ) ЭКГ без ИБС [20–21]. В этих рекомендациях представлены 5 категорий риска развития коронарных событий при разной степени кальцификации коронарных артерий. К примеру, очень низкий СС-риск (коронарный индекс – КИ или индекс Агатсона – 0 ед), низкий (КИ 1–10 ед); умеренный (КИ 11–100 ед), умеренно высокий (КИ 101–400) и более 400 – высокий. Если у пациента (по данным МСКТ) индекс Агатсона равен нулю, при низком СС-риске это достаточно веский аргумент для неназначения статинов. Наоборот, если этот индекс >400 ед, пациент переходит в более тяжелую категорию СС-риска, и назначение статинов оправданно [3].

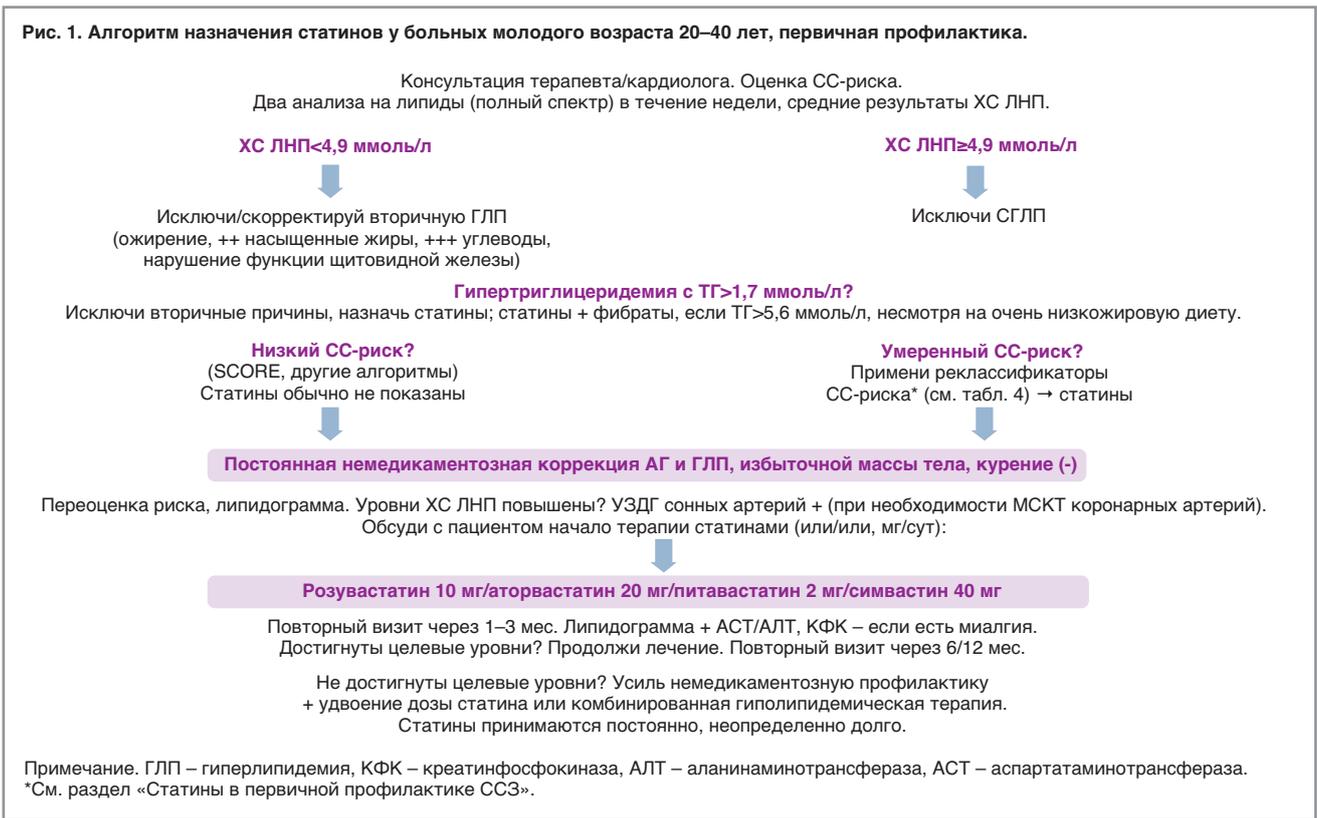
В рекомендациях по первичной профилактике АСС/АНА 2018 г. «терапия статинами требуется только отдельным пациентам с умеренно (>4,1 ммоль/л) или значительно повышенным (>4,9 ммоль/л) уровнем ХС ЛНП» [3]. В алгоритме по первичной профилактике АСС/АНА 2018 г. (с. 31) представлена довольно сложная, но научно обоснованная и логичная схема назначения/неназначения статинов у пациентов 0–19, 20–39, 40–75 лет

с выделением 4 групп риска (<5% – низкий; 5–7,5% – пограничный, \geq 7,5% – <20% – промежуточный и \geq 20% – высокий СС-риск) [3]. Только в двух последних категориях СС-риска назначение статинов оправданно с классом доказательности I. На рис. 1 представлен алгоритм назначения статинов у лиц молодого возраста 20–40 лет.

Статины у больных АГ низкого и умеренного СС-риска

АГ – один из самых важных модифицируемых факторов СС-риска [22–28]. По данным ФГБУ «Национальный исследовательский центр терапии и профилактической медицины», при оценке вклада факторов риска (ФР) в смертность РФ повышение САД заняло 1-е место в структуре смертности у мужчин и 2-е – у женщин (1-е место у женщин – повышение диастолического АД – ДАД) [25]. В РФ по данным исследования «ЭССЕ» – выборка населения 9 регионов России, мужчины (n=5563) и женщины (n=9737) 25–64 лет, обследованные в 2012–2013 гг. с откликом ~80% – частота АГ оказалась выше у сельских жителей как среди мужчин – 51,8% vs 47,5% (p<0,02), так и среди женщин – 42,9% vs 40,2% (p<0,05) [24, 28]. Из основных факторов СС-риска АГ и дислипидемия часто сосуществуют у пациентов молодого, среднего и, особенно, пожилого возраста. Осведомленность об АГ, по данным «ЭССЕ», составила 67,5% среди мужчин и 78,9% – среди женщин [24]. По данным отечественной научной литературы, распространенность АГ, ожирения (ассоциировано с гипертонией и дислипидемией) в 2013 г. среди мужчин 25–64 лет составила 47,3 и 26,9% соответственно [24]. Десятилетний вклад в СС-смертность в РФ у пациентов с АГ у женщин составил 55% (САД) и 66% (ДАД), среди мужчин – 48% (САД) и 28% (ДАД) соответственно [24]. По данным различных исследований, «дуэт» АГ и дислипидемии значительно (до 11 раз) увеличивает риск СС-осложнений [29]. По данным исследования «ЭССЕ», встречаемость дислипидемии у таких исследуемых составила 57,6%, при этом у каждого 3-го (33,8%) повышено АД [28]. С другой стороны, по данным наблюдательных исследований о качестве терапии статинами в разных популяциях, каждый 7–8-й пациент на терапии этими препаратами имеет АГ. В частности, в российской части международного исследования DYSIS среди 1586 пациентов АГ диагностирована у 91,6% больных (у мужчин – 89,9% и 99,7% – у женщин) [8]. В исследовании EUROASPIRE V (n=7824, 130 центров, 27 стран, включая РФ) 75% больных получали антигипертензивную терапию [30]. Таким образом, и в первичной, и во вторичной профилактике (в 70–90% случаев) статины назначаются пациентам с повышенным АД или подтвержденным диагнозом АГ. В научной литературе даже появился

Рис. 1. Алгоритм назначения статинов у больных молодого возраста 20–40 лет, первичная профилактика.



термин «липертония» [31]. В 2018 г. вышли обновленные европейские рекомендации по управлению АГ (ESC/ESH) [23], где, по аналогии с европейскими рекомендациями по липидам [4], определены 4 группы СС-риска. Сходства и различия при оценке СС-риска (особенно низкого и умеренного) у больных с дислипидемией и АГ представлены в табл. 3. В рекомендациях по дислипидемии нет таких специфичных для АГ реклассификаторов риска, как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и степень АГ. В некоторых международных алгоритмах по первичной профилактике (например, Фрамингемский и QRISK; см. табл. 2) есть такой важный пункт, как факт приема антигипертензивных препаратов. Логично при использовании алгоритма SCORE брать в расчет значения АД на лечении, а не максимальные исходные показатели давления. В английском алгоритме JBS-III (см. табл. 2) как раз учитывается эффект антигипертензивной терапии и коррекции других ФР, что очень наглядно и (по опыту автора) помогает обосновать назначение статинов/антигипертензивных средств.

В рекомендациях ESC/ESH 2018 г. [23] представлены факторы, влияющие на СС-риск у больных АГ: мужской пол, возраст, курение (в настоящее время или в прошлом), уровень общего ХС и ХС ЛНП, мочевая кислота (нет в рекомендациях ESC/EAS 2019 г.), наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД 2), отягощенный семейный анамнез по ИБС и АГ, психосоциальные и экономические факторы, частота сердечных сокращений >math>80\text{ уд/мин}</math>. В этих рекомендациях представлены реклассификаторы СС-риска для больных АГ, имеющих бессимптомное поражение органов-мишеней, а именно: повышенная жесткость артерий, пульсовое давление $\geq 60\text{ мм рт. ст.}</math>, ГЛЖ, микроальбуминурия (30–300 мг/г, 3,4–34 мг/ммоль), умеренная хроническая почечная недостаточность – ХПН (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²), лодыжечно-плечевой индекс <math><0,9</math>; выраженная ретинопатия с гемморажиями, экссудатами, отеком макулы [23]. Иногда в плане обследования больным с низким/умеренным СС-риском и АГ необходимо сделать дополнительный анализ крови на гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), если глюкоза плазмы натощак >math>5,6\text{ ммоль/л}</math> или ранее поставлен диагноз СД 2.$

Необходимо назначить тест на наличие протеинурии (при положительном анализе на белок по тест-полоске, калий, натрий, их соотношение), из рутинных методов – домашнее и суточное амбулаторное мониторирование АД, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ (в случае аритмий), УЗДГ сонных артерий и периферических артерий, брюшной полости, а также фундоскопию – для поиска гипертонической ретинопатии, экссудатов, отека макулы и т.д. [23]. Для реклассификации в более высокую степень СС-риска у больных АГ проводятся тесты на предмет поражения органов-мишеней – ГЛЖ (ЭКГ: индекс Соколова–Лайона более 38 мм, корнельский индекс более 2440 мм/мс; эхокардиография: индекс массы миокарда левого желудочка равен 125 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин), а также наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Ультразвуковые признаки утолщения комплекса интима–медиа потеряли диагностическое значение, в частности, в рекомендациях ACC/АНА (2013, 2018 гг.), NICE Lipid Guidelines 2014 г. и ESC/EAS 2019 г. этот тест для реклассификации СС-риска делать не рекомендовано (степень доказательности IIIa) [3, 4, 32]. У больных АГ также рекомендованы анализы на определение концентрации креатинина в крови (норма 115–133 мкмоль/л у мужчин, 107–124 мкмоль/л у женщин) и наличия/степени микроальбуминурии.

Для реклассификации риска у больных АГ и с дислипидемией при назначении статинов особое значение имеет диагностика атеросклероза в сонных артериях, который является мощным ФР ишемического инсульта и ИМ. В рекомендациях EAS/ESC 2019 г. по липидам наличие бляшки в сонных артериях также является важным реклассификатором «вверх» для повышения степени СС-риска и назначения статинов. К сожалению, Европейский комитет экспертов (ESC/EAS) не указал степень и количество стенозов в брахиоцефальном русле для принятия такого важного решения. В американских рекомендациях 1988 г. NCEP ATP I за эквивалент ИБС считали наличие стеноза в $\geq 50\%$ [33]. Ряд проспективных исследований (NASCENT, ECST trial, J. Norris и соавт., 1991; ACAS, Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study, CASANOVA

Рис. 2. Алгоритм назначения статинов у больных АГ, первичная профилактика.

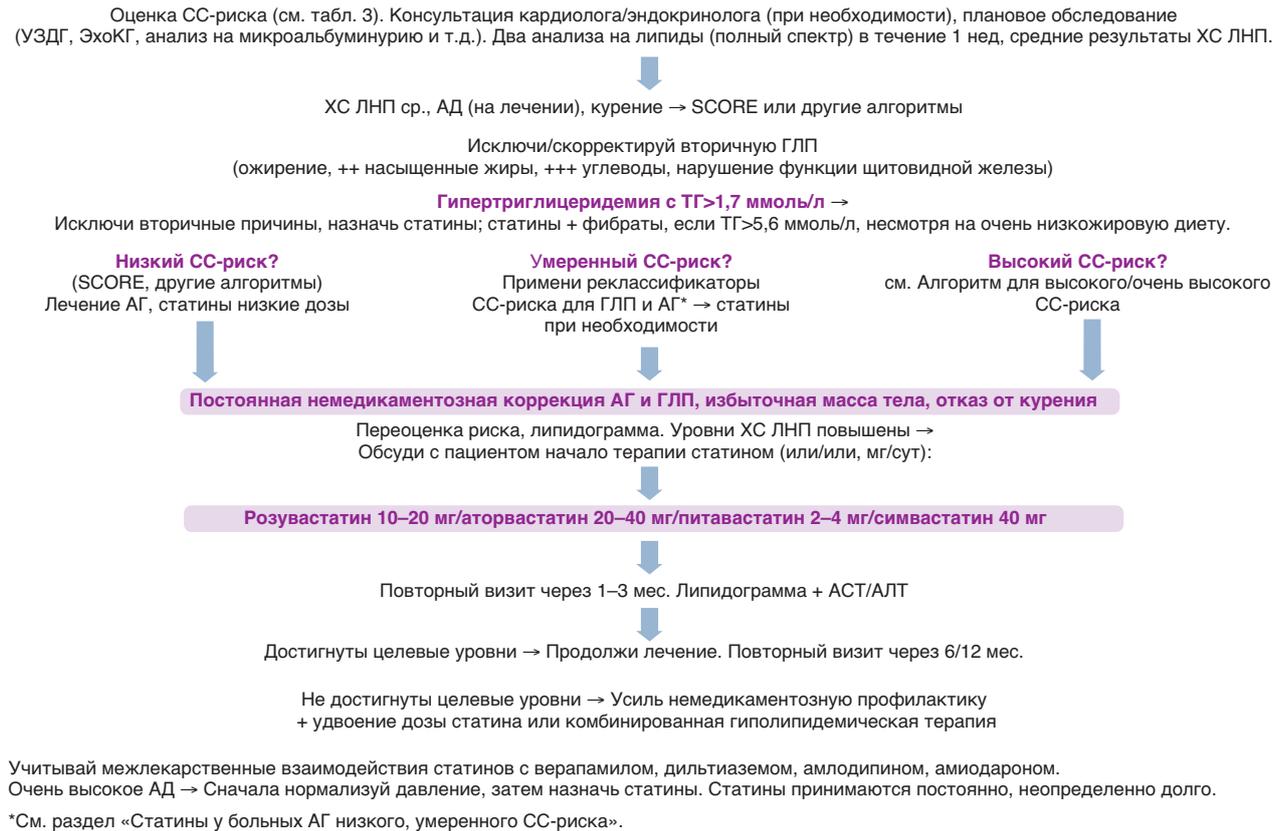


Таблица 4. Статины у больных очень высокого и высокого СС-риска (адаптировано [3, 4])
Для больных с СГХС с очень высокой степенью СС-риска необходимо рассмотреть терапию статинами +/- комбинированную терапию для снижения уровня ХС ЛНП ≥50% от исходных значений и достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (EAS/ESC 2019 г.), IIaC
Больным с СГХС, но без документированных ССЗ необходимо рассмотреть терапию статинами +/- комбинированную терапию для снижения уровня ХС ЛНП ≥50% от исходных значений и достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (EAS/ESC 2019 г.), IC
Пациентам с ОКС без противопоказаний или непереносимости статинов в анамнезе рекомендовано начать терапию статинами в высоких дозах как можно раньше, безотносительно исходного уровня ХС ЛНП (EAS/ESC 2019 г.), IA
Пациентам, которые направляются на операцию ТЛАП по поводу ОКС, рекомендована нагрузочная терапия статинами в высоких дозах (EAS/ESC 2019 г.), IIaB
Больным периферическим атеросклерозом или атеросклерозом в сонных артериях рекомендована терапия высокими дозами статинов или комбинированная гиполипидемическая терапия (EAS/ESC 2019 г.), IA
Пациентам с СД 2 высокого СС-риска необходимо рассмотреть терапию статинами для снижения уровня ХС ЛНП ≥50% от исходных значений и достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (EAS/ESC 2019 г.), IA
Для больных СД 2 очень высокого СС-риска необходимо рассмотреть терапию статинами для снижения уровня ХС ЛНП ≥50% от исходных значений и достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (EAS/ESC 2019 г.), IA
Пациентам с ХПН III–V стадии, не требующей диализа, необходимо назначить терапию статинами или комбинированную гиполипидемическую терапию с эзетимибом (EAS/ESC 2019 г.), IA
Пациентам до 75 лет с документированными ССЗ необходимо начать или продолжить терапию статинами с целью снижения ХС ЛНП ≥50% (ACC/AHA 2018 г.), IA У больных старше 65 лет с ССЗ терапия статинами проводится так же, как и у молодых пациентов (EAS/ESC 2019 г.), IA
Пациентам с документированными ССЗ, имеющим противопоказания к терапии статинами, или со статинассоциированными побочными эффектами необходимо начать терапию умеренными дозами статинов для снижения уровня ХС ЛНП на 30–49% (ACC/AHA 2018 г.), IA
Больные АГ Для больных очень высокого СС-риска статины рекомендованы с целью достижения ХС ЛНП <1,8 ммоль/л или снижения ХС ЛНП ≥50%, если исходный уровень ХС ЛНП 1,8–3,5 ммоль/л (ESC/ESH 2018 г.), IB [23] Пациентам высокого СС-риска статины рекомендованы для достижения целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л или снижения уровня ХС ЛНП ≥50%, если исходный уровень ХС ЛНП 2,6–5,2 ммоль/л (ESC/ESH 2018 г.), IB [23]

Study) с включением пациентов с разной степенью каротидного атеросклероза (n=158–3024) показал, что только при стенозах в сонных артериях >50% значительно возрастает число коронарных осложнений (83%/10 лет) [34]. Из липидных ФР больным с атеросклерозом в сонных артериях необходимо назначить тест на ЛП(а) и, если он повышен, – назначить интенсивную терапию статинами.

В рекомендациях ESC 2017 г. по диагностике и лечению больных с периферическими заболеваниями артерий указано, что таким пациентам необходимо провести УЗИ сонных артерий для определения степени протяженности стеноза (IB) и назначить статины для достижения целевых уровней ХС ЛНП не более 1,8 ммоль/л или 50% снижения ХС ЛНП (IA) [35].

Модификаторы СС-риска (в пользу назначения статинов) у больного АГ [23]: социальная депривация, ожирение, низкая физическая активность, психосоциальный стресс, «выгорание» на работе, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, аутоиммунные и воспалительные заболевания, лечение инфекции или ВИЧ, мерцательная аритмия, ГЛЖ, ХПН, обструктивное апноэ сна [23].

Если обратиться к таблице оценки СС-риска SCORE [4], с учетом вертикальной оси по АД терапия статинами показана женщинам умеренного СС-риска с АГ 2-й степени (АД 160 мм рт. ст. и выше), уровнем общего ХС 6–7 ммоль/л (курящим и некурящим), при этом SCORE 3–7% (умеренный СС-риск). При уровне общего ХС 6–7 ммоль/л уровень ЛНП при нормальных ТГ и ХС ЛНП будет в диапазоне 4,2–5,2 ммоль/л. Даже при консервативных целевых уровнях для умеренного СС-риска – $\leq 3,0$ ммоль/л (липидные рекомендации EAS/ESC 2016 г.) потребуется назначение умеренной дозы статина (розувастатин 20 мг/сут или аторвастатин 40 мг/сут). Если у пациента (пациентки) АГ высоких градаций с уровнем АД более 180 мм рт. ст. (САД), то (особенно в пожилом возрасте), прежде чем назначить высокую дозу статина, необходимо нормализовать АД. Согласно результатам субанализа исследования SPARCL [36], гипертония 2-й степени с САД 160 мм рт. ст. у пациентов с ишемическим инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе повышает риск геморрагического инсульта в 6 раз [37]. При назначении статинов больным АГ необходимо учитывать риск лекарственного взаимодействия с некоторыми антигипертензивными и СС-препаратами (верапамил, дильтиазем, амлодипин, амиодарон) [4], хотя, по опыту автора, на практике это почти не встречается. На рис. 2 представлен алгоритм назначения статинов у боль-

ных АГ низкого/умеренного СС-риска (первичная профилактика).

Статины у больных очень высокого и высокого СС-риска

В соответствии с рекомендациями EAS/ESC 2019 г. [4], к пациентам очень высокого СС-риска относятся больные с документированными ССЗ, согласно медицинским выпискам, заключениям, или когда ССЗ документированы инструментальными тестами (МСКТ, УЗИ периферических сосудов, коронароангиография и т.д.). К этой категории также относятся больные с ОКС, транзиторной ишемической атакой, острым ИМ или ишемическим инсультом, а также пациенты, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, больные СД 2, имеющие органические поражения или по крайней мере 3 больших ФР атеросклероза (например, АГ, дислипидемию, отягощенный семейный анамнез), а также пациенты с СД 1-го типа (СД 1) длительного течения (более 20 лет). К категории очень высокого СС-риска относят также пациентов с ХПН со сниженной <30 СКФ, имеющих риск SCORE $\geq 10\%$, а также лиц с СГХС [4, 9, 10]. Характеристика пациентов высокого СС-риска по рекомендациям ESC/EAS 2019 г. и ESC/ESH 2018 г. представлена в табл. 3.

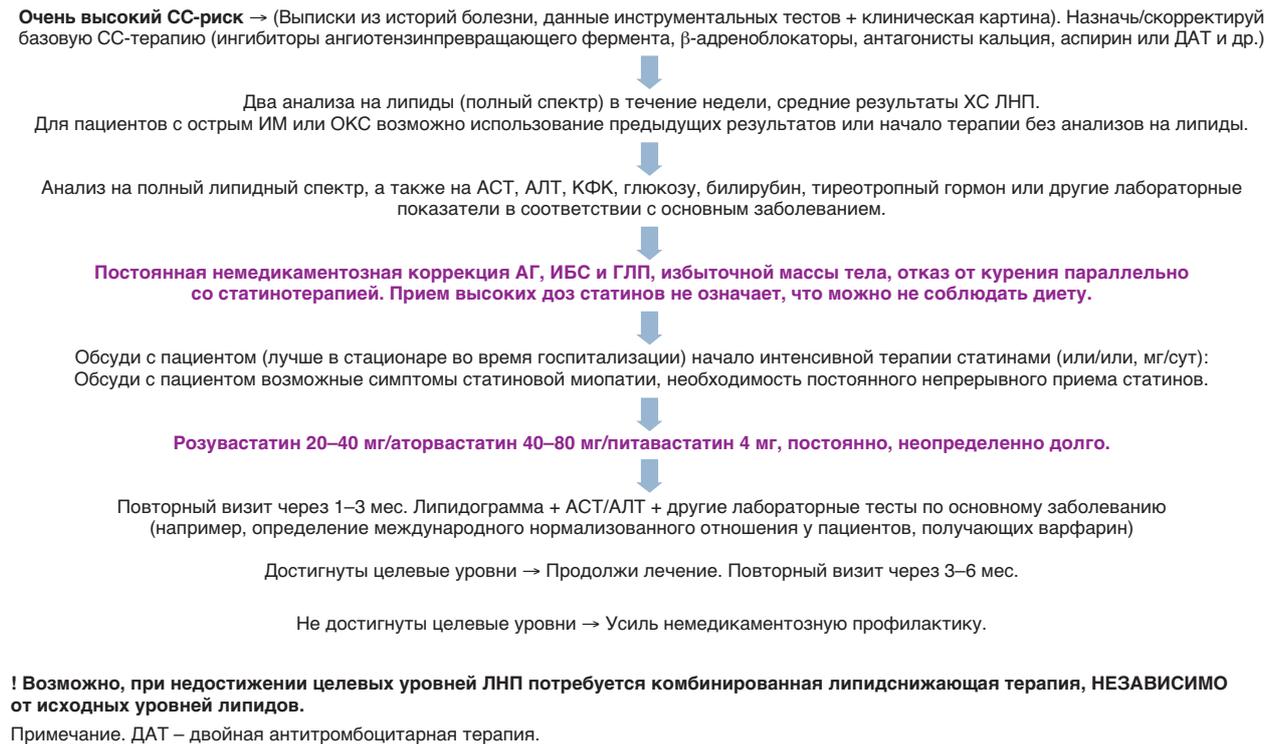
Доказательная база о пользе терапии статинами у больных очень высокого СС-риска к началу нынешнего десятилетия насчитывает более 35 лет и достаточно давно имеет самую высокую степень доказательности IA [1–4, 32, 33, 35, 36, 38–42]. Исследования с «твердыми» конечными точками с использованием высоких доз статинов проводились в различных популяциях пациентов (после острого ИМ, транслюминальной ангиопластики – ТЛАП, ишемического инсульта и др.) и отражены в многочисленных рекомендациях,

л

л

л

Рис. 3. Алгоритм назначения статинов для пациентов очень высокого СС-риска, вторичная профилактика.



консенсусах и метаанализах [1–4, 32, 33, 35, 36, 38–42]. Монотерапия статинами в высоких дозах, по сравнению со средними дозами, имеет преимущество в снижении риска коронарной смерти или смерти от ИМ, а также любого коронарного события (ИМ, инсульта, нестабильной стенокардии или необходимости операции реваскуляризации на 16%) [42]. Стратегия назначения статинов (компиляция из различных рекомендаций) у больных очень высокого СС-риска представлена в табл. 4.

Больные АГ, которые относятся к категории высокого СС-риска (первичная профилактика; см. табл. 3), как правило, старше 60 лет и имеют исходно высокий уровень общего ХС (у женщин – 6–7 ммоль/л, у мужчин – 5–7 ммоль/л) и АД не ниже 140 мм рт. ст. [4]. В рекомендациях по АГ (см. табл. 3) [23] категория высокого СС-риска включает наличие SCORE \geq 5–10%, СД 2 без поражения органов-мишеней или гипертонии 3-й степени (АД \geq 180/110 мм рт. ст.). Такие пациенты требуют назначения адекватной терапии статинами высокими/умеренными дозами для достижения целевого уровня ХС ЛНП не более 1,8 ммоль/л (см. табл. 4) [4]. Больные АГ в категории очень высокого СС-риска по определению рекомендаций по АГ и дислипидемиям (см. табл. 4) [4, 23] нуждаются в 50% снижении ХС ЛНП от исходных значений и достижении целевого уровня не более 1,4 ммоль/л [4]. Опасения по поводу повышения риска геморрагического инсульта на интенсивной терапии статинами у больных АГ несостоятельны, включая многие метаанализы [38–42], а также недавнюю публикацию датских авторов 2020 г. [43]. По опыту автора, у этой категории пациентов назначение розувастатина (например, Роксера 20 или 40 мг/сут) высокоэффективно и хорошо переносится пациентами. На рис. 3 представлен алгоритм назначения статинов у пациентов очень высокого СС-риска, вторичная профилактика (компиляция из различных рекомендаций).

Заключение

Ингибиторы ГМГ-КО-А редуктазы (статины) широко применяются в мировой клинической практике почти 50 лет. Во многих развитых странах (США, Норвегия, Дания,

Голландия, Великобритания, Япония) их принимают 8–14% взрослого населения, в США – каждый 4-й житель этой страны старше 40 лет [44]. По предварительным подсчетам, суммарный объем продаж этих лекарств должен превысить 1 трлн дол. США в 2020 г. [44]. Введение качественных брендированных генериков во многих странах позволило значительно снизить стоимость лечения статинами и увеличить число пациентов, получающих такое лечение. К примеру, в Дании затраты на лечение статинами в 1996 г. (в пересчете с местной валюты) составили 20 млн дол. США, в 2002 г. расходы были максимальные (80 млн дол.), а после широкого внедрения генериков статинов снизились до 33 млн дол. в 2015 г. [45]. С окончанием патентной защиты на оригинальные статины (симва-, аторва- и розувастатин) в нашей стране растет доля назначений брендированными генериками статинов, это позволило значительно снизить стоимость гипополипидемической терапии. Несмотря на это, в РФ по-прежнему только каждый 10-й пациент достигает рекомендуемых целевых значений ХС ЛНП. Нет никаких сомнений, что давно назрели объективные предпосылки по повышению средних доз статинов в повседневной клинической практике в первичной и (особенно) во вторичной профилактике. Другого пути у нас просто нет.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Потенциальный конфликт интересов автора: лекции/гранты на клинические исследования/экспертные советы: АстраЗенека, Пфайзер, Амген, Санофи, Тева, КОВА Ресерч, Семпер, Янссен-Силаг, Эбботт, КРКА, Сервьё, Акрихин, Эсперион.

Литература/References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic and clinical studies. A Consensus State-

- ment from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38 (32): 2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41 (24): 2313–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
 3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (24): e285–350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
 4. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
 5. Gitt A, Lautsch D, Ferrières J, et al. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world. *Data in brief* 2018; 18: 1937–40.
 6. Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-клинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (6): 612–6 [Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., et al. Diagnostika i lechenie bo'nykh s vyrazhennoi giperkholesterinemiei v real'noi ambulatorno-klinicheskoi praktike. (po dannym registra REKVAZA). *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2014; 10 (6): 612–6 (in Russian)].
 7. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (3): 252–9 [Akmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safarian A.S., et al. Analiz rasprostranennosti giperkholesterinemii v usloviakh ambulatornoi praktiki (po dannym issledovaniia ARGO): chast' I. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2015; 11 (3): 252–9 (in Russian)].
 8. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (4): 70–8 [Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutunov G.P., et al. Sokhraniavshiesia narusheniia pokazatelei lipidnogo spektra u patientsov s dislipidemie, poluchaiushchikh statiny, v real'noi klinicheskoi praktike v Rossiiskoi Federatsii (rossiiskaia chast' issledovaniia DYSIS). *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2012; 11 (4): 70–8 (in Russian)].
 9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (45): 3478–90a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273
 10. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171: 309–25.
 11. Akoyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e016461.
 12. Vallejo-Vaz A, Sreenivasa R, Cole D, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243: 257e259.
 13. Vallejo-Vaza AJ, Marcoa M, Stevens AT. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis* 2018; 277: 234–55.
 14. Сусеков А.В., Яфарова А.А., Щербактова М.Ю., Мешков А.Н. Регрессия сканоматоза у 12-летнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016; 3: 103–8 [Susekov A.V., Yafarova A.A., Shcherbakova M.Yu., Meshkov A.N. Regression of xanthomatosis in a 12-year-old patient with homozygous familial hypercholesterolemia: a case report. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016; 3: 103–8 (in Russian)].
 15. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Лузакова И.А., и др. Диагностика и лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. *Лечеб. дело*. 2019; 3: 11–21 [Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Luzakova I.A., et al. Diagnostika i lechenie geterozigotnoi semeinoi giperkholesterinemii. *Lecheb. delo*. 2019; 3: 11–21 (in Russian)].
 16. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Захарова И.Н., и др. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, патогенеза, диагностики и терапии. *Мед. совет*. 2018; 17: 253–60. [Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Zakharova I.N., et al. Gomozigotnaia semeinaia giperkholesterinemii: sovremennye aspekty diagnostiki, patogeneza, diagnostiki i terapii. *Med. sovet*. 2018; 17: 253–60 (in Russian)].
 17. Susekov A, Meshkov A, Korneva V, et al. Clinical characteristics and LDL-C achievement rates in 506 FH patients from 4 Russian lipid clinics. *J Clin Lipidol* 2016; 10 (3): 698. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.03.070
 18. Сусеков А.В., Лугинова З.Г., Горнякова Н.Б., Балахонова Т.В. Замедление прогрессирования мультифокального атеросклероза у больной с первичной гиперхолестеринемией на фоне длительной (16 лет) гиполипидемической терапии. *ПМЖ*. 2020; 10: 29–34 [Susekov A.V., Luginova Z.G., Gornikova N.B., Balakhonova T.V. Zamedlenie progressirovaniia multifokal'nogo ateroskleroza u bol'noi s pervichnoi giperkholesterinemiei na fone dlitel'noi (16 let) gipolipidemicheskoi terapii. *PMZh*. 2020; 10: 29–34 (in Russian)].
 19. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 (4): 827–32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t
 20. Федотенков И.С., Терновой С.К. Скрининг кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии. *Мед. визуализация*. 2017; 21 (4): 19–32 [Fedotenko I.S., Ternovoi S.K. Skrininig kal'tsinoza koronarnykh arterii metodom mult'spiral'noi komp'iuternoii tomografii. *Med. vizualizatsiia*. 2017; 21 (4): 19–32 (in Russian)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-19-32
 21. Hecht HS. For the Society of Atherosclerosis Imaging. Practice guidelines for electron-beam tomography: a report of the Society of Atherosclerosis Imaging. *Am J Cardiol* 2000; 86: 705–6.
 22. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U. S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *New Eng J Med* 2007; 23 (7): 2388–98.
 23. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) Authors. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 24. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (4): 4–14 [Boitsov S.A., Balanova Iu.A., Shal'nova S.A., et al. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. *Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014; 13 (4): 4–14 (in Russian)].
 25. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика и прогноз. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 5–13 [Boitsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for the development of non-communicable diseases in Russia: features, dynamics and prognosis. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017; 89 (1): 5–13 (in Russian)].
 26. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциация в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (4): 4–10 [Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Iu.A., et al. Dvadsatiletnie trendy ozhireniia i arterial'noi gipertonii i ikh assotsiatsiia v Rossii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2017; 16 (4): 4–10 (in Russian)].
 27. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2018; 8: 98–103 [Boitsov S.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. Smertnost' ot serdечно-sosudistykh zabolevaniy v Rossiiskoi Federatsii i vozmozhnye mekhanizmy ee izmeneniia. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2018; 8: 98–103 (in Russian)].
 28. 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 [Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V., et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014; 13 (6): 4–11 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
 29. Poulter N. In *Cardiovascular Disease: Risk Factors and Intervention*. Eds: N. Poulter, P. Sever, S. Thom. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1993.
 30. DeBacker G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019; 285: 135–46.
 31. Dalal JJ, Padmanabhan TNC, Jain P, et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (2).
 32. National Clinical Guideline Centre. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical guideline CG181: lipid modification, cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>. Published July 2014. Accessed: 11.01.2021.
 33. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988; 148 (1): 36–69.
 34. Lacland DT, Mitchell SV, D'Agostino RD, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43 (7): 1998–2027. DOI: 10.1161/STR.0b013e31825bcdac
 35. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink M, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39 (9): 763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
 36. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–59.

37. Amarenco P. IAS Congress. Boston, 8 June 2009.
38. Baigent C, Keech A, Keraney PM. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data From 90,056 Participants in 14 Randomized Trials of Statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267–78.
39. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
40. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
41. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–405.
42. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing Intensive versus Moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438–45.
43. Riisgaard AR, Vestergaard Ch, Vestergaard M, et al. Statins and risk of intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke. *Stroke* 2020; 51 (4): 1111–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027301
44. Newman C, Tobert J, Jacobson TA, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: e38–81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073
45. Mortensen NB, Falk E, Schmidt M. Twenty-Year Nationwide Trends in Statin Utilization and Expenditure in Denmark. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10: e003811. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003811

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3158-286X

Andrey V. Susekov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3158-286X

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эффективности и приверженности больных с ишемической болезнью сердца лечению комбинированным препаратом ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела: исследование КОБРА

Н.В. Ломакин¹, Л.И. Бурячковская², А.А. Сеничкина¹, А.Б. Сумароков², Ю.В. Доценко², В.И. Казей³

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

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

³ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС», Москва, Россия

✉ livbur@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и приверженности лечению комбинированной лекарственной формой ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела в сравнении с раздельным приемом препаратов при остром коронарном синдроме у больных с хроническим коронарным синдромом после имплантации коронарного стента.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 больных, рандомизированных в группы терапии с раздельным приемом оригинальных препаратов клопидогрела Плавикс® («Санофи») и АСК Аспирин® Кардио («Байер») или фиксированной комбинацией воспроизведенного препарата Плагрил® А («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд»). Первые 7–10 дней после индексного события все больные находились в стационаре на раздельном приеме препаратов, затем в течение 4 мес амбулаторно получали двойную антитромбоцитарную терапию соответствующими препаратами, последние 2 мес наблюдения пациенты приобретали препараты самостоятельно. Контроль эффективности терапии и приверженности больных лечению осуществлялся по данным клиники, показателям агрегации тромбоцитов и уровней тромбоксана В₂ (ТХВ₂), салициловой кислоты и метаболита клопидогрела (карбоксильная кислота) в крови на 7-й день болезни и через 8 и 16 нед лечения.

Результаты. Большинство больных были пожилые (средний возраст 68,3±10,6 года), женщины составляли 35%. Показатели агрегации тромбоцитов в условиях стационара, через 8 и 16 нед между больными, принимавшими раздельную терапию или фиксированную комбинацию, не отличались. Воспроизведенный препарат Плагрил® А подавлял агрегационный ответ сходно с оригинальными препаратами. Исходно, в период рандомизации, концентрации ТХВ₂, салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела в крови были сопоставимы в обеих группах больных ($p>0,05$). Через 8 нед терапии больные, получавшие Плагрил® А, имели достоверно более низкие значения ТХВ₂ по сравнению с раздельным приемом Плавикса и Аспирина Кардио, составляя 0,1±0,05 нг/мл против 0,2±0,23 нг/мл соответственно ($p<0,001$). Через 16 нед различия сохранялись, а концентрация ТХВ₂ достигала 0,28±0,56 нг/мл против 0,43±0,48 нг/мл соответственно ($p=0,006$). Различий по содержанию салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела в крови между группами больных на всем периоде исследований не выявлено. Приверженность антитромбоцитарной терапии на этапе стационарного лечения составляла 100%. В первые 8 нед наблюдалось ее снижение до 74,5%, а через 16 нед – до 71,5%. При раздельном назначении приема препаратов чаще их пропуск касался АСК, что наблюдалось в 21,2% случаев, в то время как клопидогрел пропускали только 5% больных.

Заключение. Плагрил® А биоэквивалентен и сравним по эффективности с оригинальным АСК и клопидогрелом, принимаемым раздельно, по воздействию на активность тромбоцитов и уровень метаболита клопидогрела в крови. Приверженность больных с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом приему фиксированной комбинации клопидогрела и АСК достоверно выше, чем при раздельном приеме этих препаратов, как на этапах бесплатного лечения, так и при самостоятельной покупке препаратов.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, приверженность вторичной профилактике, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Сеничкина А.А., Сумароков А.Б., Доценко Ю.В., Казей В.И. Оценка эффективности и приверженности больных с ишемической болезнью сердца лечению комбинированным препаратом ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела: исследование КОБРА. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 61–69. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200780

Original Article

Use of combination pills with acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary artery disease. Efficacy and assessment of adherence to treatment: Kobra Study

Nikita V. Lomakin¹, Liudmila I. Buryachkovskaya², Anastasya A. Senichkina¹, Alexander B. Sumarokov², Ulyia V. Docenko², Vasily I. Kazey³

¹Central Hospital with Outpatient Department, Moscow, Russia;

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

³EXAKTE LABS, Moscow, Russia

✉ livbur@mail.ru

Abstract

Aim. Assessment of the efficacy and adherence to treatment with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel combination drug compared to separate administration of the drugs in patients with acute coronary syndrome and patients with chronic coronary syndrome after coronary stent implantation.

Materials and methods. The study included 100 patients randomized to receive either original clopidogrel (Plavix® Sanofi) only or original ASA (Aspirin® Cardio Bayer) only or the generic fixed drug combination (Plagril® A Dr. Reddy's Laboratories Ltd.). Over the first 7–10 days after the index event, all patients were treated with a separate drug in the hospital, then received double antiplatelet therapy with appropriate drugs on an outpatient basis for 4 months, and purchased the drugs on their own for the last 2 months of follow-up. Monitoring the efficacy of therapy and patient adherence to treatment was carried out according to the clinic data, platelet aggregation indicators and blood thromboxane B₂ (ТХВ₂), salicylic acid and clopidogrel metabolite (carboxylic acid) levels on the 7th day after disease onset and after 8 and 16 weeks of treatment.

Results. Most of the patients were elderly (mean age 68.3±10.6 years), of them 35% were women. After 8 and 16 weeks of treatment in hospital, platelet aggregation indicators did not differ between patients taking separate drugs or a fixed combination. The generic Plagril® A inhibited the aggregation

response similarly to the original drugs. At moment of randomization, baseline blood TXB₂, salicylic acid and the carboxyl metabolite of clopidogrel levels were comparable in both groups of patients ($p>0.05$). After 8 weeks of therapy, patients taking Plagril® A had significantly lower TXB₂ levels compared with the separate administration of Plavix and Aspirin Cardio: 0.1 ± 0.05 ng/ml vs 0.2 ± 0.23 ng/ml, respectively ($p<0.001$). After 16 weeks, TXB₂ levels reached 0.28 ± 0.56 ng/ml vs 0.43 ± 0.48 ng/ml, respectively ($p=0.006$). There were no differences in blood salicylic acid and clopidogrel carboxyl metabolite blood levels between the groups of patients during the entire study period. Adherence to antiplatelet therapy during inpatient period of treatment was 100%. In the first 8 weeks, it decreased to 74.5%, and after 16 weeks – to 71.5%. When taking the drugs separately, missing rate was higher in ASA group: 21.2% vs 5% in clopidogrel group.

Conclusion. Plagril® A is bioequivalent and as effective as the original ASA and clopidogrel taken separately, in terms of the effect on platelet activity and blood clopidogrel metabolite levels. The adherence to a fixed combination of clopidogrel and ASA in patients with acute coronary syndrome and patients with chronic coronary syndrome is significantly higher than when these drugs are taken separately, both at the stages of free treatment and when purchasing drugs on their own.

Keywords: antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel, adherence to secondary prevention, coronary heart disease

For citation: Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Senichkina AA, Sumarokov AB, Docenko UV, Kazey VI. Use of combination pills with acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary artery disease. Efficacy and assessment of adherence to treatment: Kobra Study. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 61–69. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200780

Введение

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) с использованием блокатора пуриновых P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в сочетании с ингибитором синтеза тромбоксана B₂ (ТХА₂) ацетилсалициловой кислотой (АСК) в настоящее время служит неотъемлемой частью лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и показана после эндоваскулярного вмешательства у больных с хроническим коронарным синдромом (ХКС) длительностью не менее 1 года [1–3]. Эффект терапии достигается за счет подавления избыточной активности тромбоцитов, приводящей к нарушению в балансе системы гемостаза в сторону склонности к тромбообразованию. Низкая приверженность такой терапии приводит не только к снижению ее эффективности, но и к развитию повторных осложнений [4, 5]. Отсутствие приверженности лечению служит частой причиной неблагоприятных исходов [6]. Метаанализ 44 исследований, охвативший почти 2 млн больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), показал, что высокая приверженность терапии (>80%) встречается в 60% случаев и сопровождается снижением риска смерти от ССЗ на 20%, а смерти от любых причин – на 35%, в то время как низкая приверженность служит причиной не менее 13 смертей от ССЗ на 100 тыс. населения в год, или 9% всех смертей от ССЗ [7]. Анализ данных 49 978 больных с ОКС показал, что уже в 1-й месяц после события только 67% пациентов продолжали регулярный прием рекомендованной антитромбоцитарной терапии, а через 3 мес число их снизилось до 64%. Отказ от приема рекомендованных препаратов приводил к значительному повышению частоты неблагоприятных исходов у больных с ОКС после выписки [8].

В 2003 г. N. Wald и соавт. предложили использование лекарственной формы с фиксированными дозами двух и более препаратов (polypills – полипилюли). Они предположили, что прием препаратов в комбинированной форме полипилюли будет более эффективным в отношении снижения сердечно-сосудистых осложнений при наличии таких потенциальных факторов риска, как гиперхолестеринемия, гипертония, повышенная активация тромбоцитов у всех лиц с ССЗ, но особенно в возрасте старше 55 лет [9]. Дальнейшие исследования подтвердили это, и кроме работы с мотивацией больных у врачей появилась возможность выбора средств в виде фиксированных комбинаций препаратов, от приема которых пациенты отказываются реже [10].

По данным метаанализа, включившего исследование 3140 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) из 6 стран, переключение на прием полипилюли, содержащих антитромбоцитарный препарат, статин и антигипертензивное средство, привело к увеличению приверженности. Через 12 мес 80% больных продолжали прием комбинированных препаратов, а при терапии с раздельным приемом их оставалось только 50%. Особенно выраженной эта разница была среди больных с высоким риском [11]. Согласно большому международному исследованию TIPS-3, прове-

денному в 9 странах, длившемуся 6 лет и включившему 5713 больных, применение полипилюли при лечении больных с ССЗ снижало число композитных точек по сравнению с плацебо на 21%, а добавление к ним АСК увеличивало этот эффект до 31% [12].

Фиксированная комбинация клопидогрела с АСК была разработана с целью упрощения схемы лечения и возможного повышения приверженности пациентов ДАТТ. Уже в первых исследованиях выявлено, что через 1 мес больные с ОКС реже отказывались от приема комбинированного препарата АСК и клопидогрела, чем при назначении отдельных лекарственных средств (7% против 17% соответственно) [13]. После этого стали появляться сходные воспроизведенные аналоги такой комбинации и проведены исследования их эквивалентности оригинальной форме и приверженности [14, 15].

В 2017 г. в России также появился воспроизведенный препарат с фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела Плагрил® А компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд» (Индия).

Цель исследования – определение лабораторной эффективности и приверженности терапии комбинацией фиксированных доз АСК и клопидогрела Плагрил® А по сравнению с раздельно принимаемыми оригинальными препаратами клопидогрела Плавикс® («Санofi») и АСК Аспирин® Кардио («Байер») среди больных с ОКС и ХКС после имплантации коронарного стента, нуждающихся в получении ДАТТ.

Материалы и методы

В проспективное инициативное одноцентровое Открытое пострегистрационное наблюдательное исследование приверженности терапии комбинированного препарата Плагрил® А (КОБРА) были включены 100 больных обоего пола с ОКС и ХКС после стентирования, которым показана длительная (не менее 1 года) ДАТТ.

Препарат Плагрил® А представляет собой комбинацию фиксированной дозы 75 мг АСК + 75 мг клопидогрела (Плагрил®), которая является лекарственной формой в виде капсул с модифицированным высвобождением. Исследование относится к IV фазе наблюдательных исследований, проводилось в Центральной клинической больнице с поликлиникой Управления делами Президента РФ. Поскольку данное исследование носит описательный характер, а при обработке полученных результатов не планировалась проверка статистических гипотез, то объем выборки задавался директивно и ограничивался 100 пациентами.

В исследование включались больные, поступавшие в отделение неотложной кардиологии с подтвержденным согласно принятым критериям диагнозом ОКС, а также пациенты с ХКС, прошедшие в ходе данной госпитализации эндоваскулярное лечение с имплантацией внутрикоронарного стента. К критериям отбора относились возраст от 30 до 85 лет, хорошо контролируемая артериальная гипертензия, наличие показаний к приему ДАТТ, отсутствие про-

тивопоказаний к терапии АСК и клопидогрела, без высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне их приема, определяемое с помощью агрегатометрии. К критериям исключения относились противопоказания к приему препаратов, участие в других клинических исследованиях, беременность или кормление грудью. Перед включением в отобранную группу больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Каждому пациенту, соответствующему критериям включения, был присвоен рандомизационный номер. В первые 7 дней пребывания в отделении больные получали стандартную этиотропную терапию и ежедневно принимали 100 мг препарата Аспирин® Кардио и 75 мг препарата Плавикс® под контролем медицинского персонала. Далее больных рандомизировали в 2 группы (1:1) по 50 человек методом случайных чисел и включали в исследование, дизайн которого представлен на рис. 1.

Всем больным при выписке из стационара бесплатно выдавали необходимое количество препаратов для приема в течение последующих 8 нед. В одной группе пациенты получали Плагрил® А, а во второй – Аспирин Кардио® и Плавикс®. По истечении 8 нед больные приходили в клинику на контрольный визит и сдачу лабораторных анализов, после чего им рекомендовалось самостоятельно покупать данные препараты в аптечной сети и принимать в течение следующих 8 нед, а затем провести повторное обследование. Длительность исследования составила 16 нед. На старте терапии и в последующие контрольные сроки проводились опрос о приеме препарата, подсчет количества неиспользованных таблеток.

Группы больных были равноценны по возрастному составу, антропометрическим показателям, клиническому состоянию, коморбидной патологии и общеклиническим лабораторным показателям (табл. 1). Большинство (72%) больных относились к старшей возрастной группе – 60–85 лет.

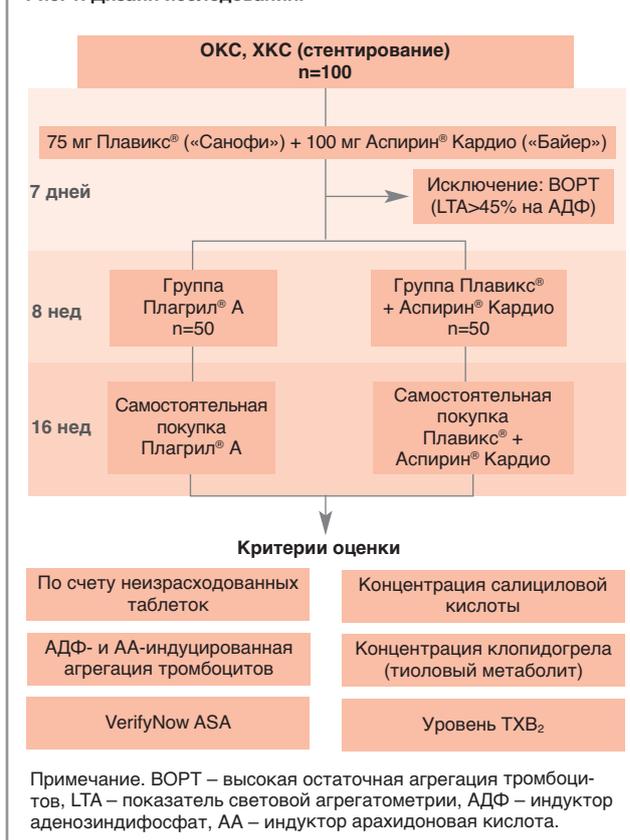
На этапе нахождения в стационаре, через 8 и 16 нед лечения, у больных определяли уровень салициловой кислоты (стойкий маркер фармакологической активности АСК), стойкий неактивный метаболит клопидогрела карбоксильную кислоту и ТХВ₂ в сыворотке.

Концентрацию салициловой кислоты и метаболита клопидогрела карбоксильную кислоту определяли с помощью масспектрометрии и сертифицированной для этих исследований лабораторией ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС» (Москва). Методики определения метаболитов в крови описаны ранее [16, 17]. Количество ТХВ₂ в сыворотке крови больных измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ELISA kit ADI-900-002 в соответствии с инструкцией, предложенной производителем.

Агрегацию тромбоцитов анализировали в локальной лаборатории Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ и оценивали по степени изменения светопропускания образца при образовании агрегатов тромбоцитов (по Борну). В плазме крови определение проводили на автоматическом двухканальном лазерном агрегометре модели АЛАТ-2 (НИПФ «Биола», Россия) с применением программы AGGR, версия 4.0. Функциональный ответ тромбоцитов на АСК регистрировали в ответ на 1,5 μ M арахидоновой кислоты (референсный интервал 5–25%), а реакцию на клопидогрел – при активации 5 и 10 μ M АДФ (отрезная точка 40 и 45% соответственно). В цельной крови агрегацию определяли на аппарате VerifyNow (Accumetrics, США) с использованием картриджей с АДФ (PRU < 205 ед) и арахидоновой кислотой (ARU < 550 ед).

В настоящем исследовании использовалась только описательная статистика. Исходные данные (демографические, антропометрические) и оцениваемые показатели представлены в зависимости от вида распределения данных с помощью описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное

Рис. 1. Дизайн исследования.



значения, размах, квартили, число валидных случаев – для количественных переменных; абсолютное число, доля, распределение – для качественных переменных) по визитам.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2008 г.), правилами Надлежащей клинической практики, принятыми на Международной конференции по гармонизации технических требований, предъявляемых к фармацевтическим продуктам для применения у человека (ICH GCP), национальным стандартом о Надлежащей клинической практике (ГОСТ Р 52379-2005), протокол одобрен локальным этическим комитетом ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ [18]. Все рандомизированные пациенты предварительно подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Результаты

Общая продолжительность исследования для каждого пациента составила 16 нед. Досрочно выбыли из исследования 10 пациентов. Из них 7 не явились на визит через 8 нед терапии, а у 3 возникли серьезные нежелательные явления: 2 – при отдельной терапии и 1 – на Плагриле А ($p=0,558$). В группе принимавших Плавикс® + АСК у 1 пациентки развилось маточное кровотечение, потребовавшее госпитализации и отмены АСК, а 1 больной скончался от прогрессирующей сердечной недостаточности, не связанной с приемом препаратов. В группе принимавших Плагрил® А произошел один случай ишемического инсульта, после которого прием клопидогрела был сохранен. При окончательном анализе в обследованную группу вошли 90 пациентов (44 человека на отдельном приеме и 46 в группе фиксированного препарата).

Показатели степени агрегации в плазме крови через 8 и 16 нед лечения не различались между больными из разных групп. Плагрил® А подавлял агрегационный ответ в равной степени с оригинальными препаратами. Через 16 нед на фоне приема самостоятельно приобретенных препаратов в ответ на 10 μ M аденозиндифосфата (АДФ) у большего

Таблица 1. Клиническая характеристика больных			
Показатель	Плагирил® А (n=50)	Плавикс® + Аспирин® Кардио (n=50)	p
Возраст, лет	67,9±11,6	68,6±9,5	0,737
Мужчины/женщины	37/13	28/22	0,059
Масса тела, кг	77,6±13,1	79,9±15,5	0,412
Рост, см	172,1±9,5	169,6±7,6	0,152
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2±4,05	27,7±4,32	0,087
Гипертония, n (%)	46 (92)	46 (92)	0,999
Курение, n (%)	11 (22)	6 (12)	0,187
Дислипидемия, n (%)	19 (38)	25 (50)	0,227
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	10 (20)	11 (22)	0,806
Язвенная болезнь, n (%)	9 (18)	3 (6)	0,065
Кровотечения в анамнезе, n (%)	2 (4)	3 (6)	0,646
Прием АСК ранее, n (%)	36 (72)	37 (74)	0,822
<i>Лабораторные показатели</i>			
Гемоглобин, г/л	140,1±14,4	133,8±16,3	0,044
Эритроциты	4,6±0,5	4,5±0,6	0,418
Лейкоциты	6,5±2,6	6,5±2,1	0,970
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	229,1±49,3	226,9±47,6	0,948
СОЭ, мм/ч	3,88±6,54	3,92±6,55	0,850
Креатинин, мкмоль/л	93,1±17,1	89,3±22,2	0,335
АСТ, Ед/л	24,2±11,5	22,0±8,25	0,286
АЛТ, Ед/л	25,4±22,1	21,8±10,4	0,314
Глюкоза	5,6±1,3	6,2±1,6	0,051

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

числа больных (83,7%) из принимавших Плагирил® А регистрировалась дезагрегация тромбоцитов, в то время как этот феномен наблюдался только у 59,5% лиц, находившихся на терапии Плавиксом с Аспирином Кардио ($p=0,013$). Появление дезагрегационного ответа на фоне лечения ингибиторами P₂Y₁₂ свидетельствует как о высокой эффективности препарата этого ряда, так и о достаточной степени приверженности больного лечению. При анализе в цельной крови с помощью VerifyNow агрегационная активность тромбоцитов через 8 и 16 нед также не имела различий в целом по группам больных ни в ответ на АДФ (реакция на клопидогрел), ни на арахидоновую кислоту (реакция на АСК). Следует отметить, что степень подавления агрегации тромбоцитов воспроизведенным клопидогрелом Плагирилом и по данным этого метода не отличалась от действия оригинального препарата Плавикс® (табл. 2).

Исходно концентрации ТХВ₂, карбоксильного метаболита клопидогрела и салициловой кислоты в крови были сопоставимы в обеих группах больных ($p>0,05$). Через 8 нед терапии больные, получавшие Плагирил® А, имели достоверно более низкие значения ТХВ₂, важнейшего показателя эффективности действия АСК, по сравнению с отдельным приемом Плавикса и Аспирина Кардио, составляя $0,1±0,05$ нг/мл против $0,2±0,23$ нг/мл соответственно ($p<0,001$). Через 16 нед терапии такие различия сохранялись, а концентрация ТХВ₂ достигла уровней $0,28±0,56$ нг/мл против $0,43±0,48$ нг/мл соответственно ($p=0,006$). Проводимая терапия способствовала снижению концентрации ТХВ₂ в обеих группах (табл. 3). В отношении производного АСК салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела таких изменений не наблюдалось и различий по их содержанию в крови между группами больных на всем периоде исследования выявлено не было. Следует отметить, что в ходе лечения со временем их уровень в крови увеличивался независимо от формы принимаемых препаратов, что может быть связано

с их накоплением в крови или повышением всасываемости (см. табл. 3).

Эпизоды малых кровотечений, как правило подкожные гематомы, к 8 нед терапии возникали достоверно чаще в группе приема Плавикса и Аспирина Кардио, чем Плагирила А (43,5% против 13,6%, $p=0,03$). В интервале 8–16 нед терапии число эпизодов малых кровотечений было сопоставимо в обеих группах.

Приверженность больных антитромбоцитарной терапии на этапе стационарного лечения перед рандомизацией составляла 100%. На этапе первых 8 нед после выписки уже наблюдалось ее снижение, которое оценивали по подсчету оставшихся в упаковках таблеткам. Приверженность антиагрегантной терапии в этом периоде суммарно составила 74,5%, но чаще пропуски назначенной терапии прослеживались среди больных, находившихся на отдельном приеме двух препаратов, один из которых 18,8% пациентов самостоятельно пропускали, в то время как при использовании полипилюль эти лица составляли только 6,7% ($p=0,008$). И такое снижение приверженности терапии не зависело от экономического положения больных, так как на данном этапе лечения препараты были получены бесплатно (рис. 2). Этот факт свидетельствует о большей результативности в достижении выполнения предписанного лечения при приеме препарата Плагирил® А из-за склонности больных к лечению с применением полипилюль. Доля пациентов, не отменявших прием препаратов во временном промежутке 8–16 нед (самостоятельное приобретение лекарств), еще несколько снизилась и составляла уже 71,5%. Так же, как и в предыдущий временной промежуток, пропуски приема лекарств были достоверно реже в группе фиксированной комбинации, чем при отдельном приеме, составляя 2,3% против 26,2% соответственно, $p=0,002$ (см. рис. 2). При отдельном назначении приема препаратов чаще их пропуск касался АСК, что наблюдалось в 21,2% случаев, в то время как прием клопидо-

Таблица 2. Агрегация тромбоцитов больных с ОКС и ХКС после стентирования на фоне раздельного приема оригинальных препаратов клопидогрела и АСК или фиксированной комбинации Плагрил® А на разных сроках лечения				
Лабораторные показатели	Статистические показатели	Плагрил® А	Плавикс® + Аспирин® Кардио	Достоверность
Исходно: при рандомизации		n=50	n=50	
5 μ М АДФ по Борну, %	Среднее \pm СО	14,0 \pm 7,74	16,1 \pm 9,89	$p_{U-M}=0,402$
	Мин–макс	3,0–40,0	2,0–49,0	
	Медиана	13,0	14,0	
5 μ М АДФ, дезагрегация	n (%)	33 (66,0)	34 (68,0)	$p\chi^2=0,832$
1 μ М арахидоновой кислоты по Борну, %	Среднее \pm СО	8,49 \pm 13,2	8,53 \pm 13,7	$p_{U-M}=0,975$
	Мин–макс	0,0–45,0	0,0–55,0	
	Медиана	2,0	3,0	
P ₂ Y ₁₂ (PRU)	Среднее \pm СО	122,5 \pm 60,8	139,0 \pm 58,3	$p_{ANOVA}=0,170$
	Мин–макс	8,0–298,0	17,0–273,0	
	Медиана	114,0	135,0	
Аспирин (ARU)	Среднее \pm СО	493,5 \pm 84,6	490,9 \pm 90,5	$p_{U-M}=0,899$
	Мин–макс	350,0–633,0	245,0–638,0	
	Медиана	516,0	510,0	
Через 8 нед терапии		n=46	n=44	
5 μ М АДФ по Борну, %	Среднее \pm СО	16,4 \pm 7,82	16,8 \pm 9,96	$p_{U-M}=0,949$
	Мин–макс	1,0–33,0	4,0–60,0	
	Медиана	15,0	17,0	
5 μ М АДФ, дезагрегация	n (%)	40 (88,9)	38 (82,6)	$p\chi^2=0,392$
1 μ М арахидоновой кислоты по Борну, %	Среднее \pm СО	3,90 \pm 10,5	7,60 \pm 14,3	$p_{U-M}=0,337$
	Мин–макс	0,0–56,0	0,0–57,0	
	Медиана	1,0	2,0	
Через 16 нед терапии		n=46	n=44	
5 μ М АДФ по Борну, %	Среднее \pm СО	18,8 \pm 11,2	20,1 \pm 13,5	$p_{U-M}=0,857$
	Мин–макс	1,00–53,0	1,00–54,0	
	Медиана	15,0	18,0	
5 μ М АДФ, дезагрегация	n (%)	36 (83,7%)	30 (71,4%)	$p\chi^2=0,174$
1 μ М арахидоновой кислоты по Борну, %	Среднее \pm СО	12,4 \pm 18,8	13,6 \pm 20,1	$p_{U-M}=0,616$
	Мин–макс	0,0–66,0	0,0–56,0	
	Медиана	2,00	2,00	
P ₂ Y ₁₂ (PRU)	Среднее \pm СО	115,4 \pm 62,7	138,9 \pm 60,6	$p_{ANOVA}=0,083$
	Мин–макс	5,00–239,0	2,00–240,0	
	Медиана	101,0	137,0	
Аспирин (ARU)	Среднее \pm СО	490,7 \pm 79,2	500,3 \pm 79,3	$p_{U-M}=0,562$
	Мин–макс	350,0–624,0	350,0–637,0	
	Медиана	493,0	518,5	

Примечание. U–M – непараметрический критерий Манна–Уитни, СО – стандартное отклонение.

грела пропускали только 5% больных (рис. 3). В отношении терапии с использованием полипилью отказ от отдельного препарата был невозможен в силу фиксированной комбинации, что выразилось в большей приверженности соблюдению терапии, чем при назначении раздельного приема.

Обсуждение

Согласно Междисциплинарным рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по управлению лечением на основе приверженности, этот термин означает соответствие поведения больного рекомендациям врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. В документе определено, что недостаточная приверженность лечению является глобальной проблемой и зависит от возраста больного, уровня образования, экономического положения,

частоты приема таблеток в сутки и их количества. Однократный прием препаратов (в том числе в форме фиксированной комбинации) сопровождается максимальной приверженностью лекарственной терапии [19].

В китайском проспективном рандомизированном исследовании была сделана попытка повысить приверженность приему препаратов больными с ОКС с помощью проведения клиническими фармакологами разъяснительной работы о пользе назначенного лечения и телефонного контроля в течение 12 мес. Однако такой подход не привел к положительному результату. Среди 120 больных, находившихся под активным контролем, было сходное число лиц, отказавшихся от приема антитромбоцитарных препаратов, как и в группе из 120 больных, с кем такую работу не проводили. В исследовании не выявлено статистически достоверных различий между группами в отношении первичных

конечных точек (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная госпитализация) [20].

В исследовании КОБРА больные реже отказывались от приема полипилюль по сравнению с раздельным приемом лекарств (6,7 и 18,8% соответственно, $p=0,008$) в течение 6 нед после выписки из клиники, и эта разница возрастала к 16-й неделе (2,3 и 26,2% соответственно, $p=0,002$). Данный факт свидетельствует о повышении приверженности терапии антиагрегантами при назначении полипилюль.

Обсуждению подвергается вопрос гендерных различий в приверженности приему АСК. Женщины, ранее перенесшие ОКС или инсульт, чаще прекращают прием АСК, чем мужчины. Особенно это касается лиц старше 65 лет [21]. В нашем исследовании женщины составляли 35%. Средний возраст всех участников исследования составлял $68,3 \pm 10,6$ года, а отдельно для женщин – $69,7 \pm 10,1$ года, причем 74,3% были старше 65 лет. Уже на визите через 6 нед 48,6% женщин не соблюдали прием препаратов, в то время как среди мужчин таких было 32,3%. Действительно, 28,6% женщин отказывались от АСК, что происходило гораздо чаще, чем у мужчин, среди которых только 15,4% делали пропуски ($p=0,001$). Через 16 нед такая тенденция сохранялась и 42,8% женщин пропускали прием препаратов, в подавляющем большинстве случаев это была АСК в группе раздельного приема. Отсутствие приверженности терапии действительно более выражено среди женщин старше 65 лет. Именно среди них наблюдался более частый отказ от приема препаратов.

Немаловажным фактором продолжения длительного приема рекомендованных препаратов больным служит экономическая составляющая. Более низкая цена на комбинированные с фиксированной дозой препараты приводит к повышению на 10% приверженности их приему. Особенно выраженное снижение затрат на приобретение таких препаратов относится к категории качественных генериков, которые могут входить в состав полипилюль. Это еще больше повышает возможность для больных придерживаться предписанию врача [22].

Клопидогрел относится к препаратам, имеющим большое количество копий – воспроизведенных препаратов. Это объясняется несомненными достоинствами данного средства – доказанной эффективностью в составе ДАТТ, серьезным значением при лечении больного в предотвращении осложнений коронарной болезни, запросами общества на средства борьбы с ИБС. Однако сравнительные исследования воспроизведенных препаратов (копий) для проведения ДАТТ немногочисленны. В медицинском сообществе и среди населения существует достаточно устойчивое мнение о более низких терапевтических возможностях воспроизведенных препаратов [23]. Эти представления во многом основаны на психологическом аспекте проблемы: копия – всего лишь повтор произведения. Специально проведенное недавно по этим вопросам исследование свидетельствует, что претензии к воспроизведенным препаратам в большинстве своем не основаны [24]. На популярность воспроизведенных препаратов, несомненно, влияет и ценовой фактор.

Сравнительные клинико-фармакологические исследования с привлечением оценки фармакокинетики весьма сложны из-за необходимости привлечения дорогостоящих тонких химических технологий для повторных определений концентрации препаратов, наличия физиологически обусловленного существенного размаха значений рассматриваемых показателей, трудности доказательств эффекта с использованием статистических различий на выборках малого размера, необходимостью оценки эффекта препарата на достаточно протяженном отрезке времени и т.д. Сопоставимый эффект оригинального препарата и его копии – биоэквивалентность, определяются через идентичность фармакокинетических показателей у здоровых добровольцев. При определении терапевтической эквивалентности оригинального препарата и его копии (воспроизведенного

Рис. 2. Приверженность терапии фиксированной комбинации и раздельному приему препаратов клопидогрела и АСК у больных с ОКС и ХКС после стентирования.

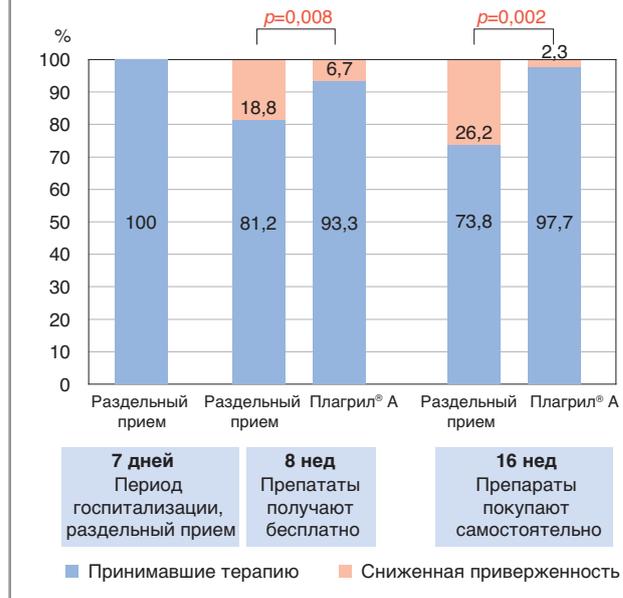
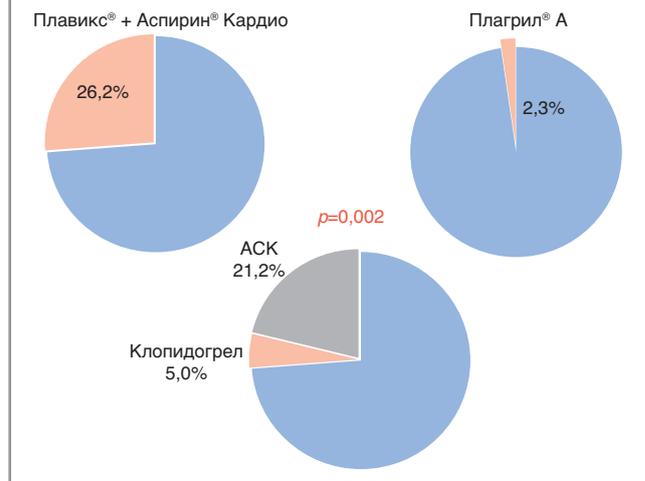


Рис. 3. Доля пациентов, отменявших препараты во временном промежутке 8–16 нед, и анализ типа препарата при раздельном приеме.



препарата) у больных встает целый ряд дополнительных проблем: влияние возраста, сопутствующей патологии (гипертензия, патология почек, желудочно-кишечного тракта, депрессия) на интенсивность метаболизма препарата, факторы образа жизни больного (курение, физическая активность и т.д.), влияние действующих извне социальных факторов (степень информированности о препарате как больного, так и врача, всего медицинского сообщества, политика фармацевтического бизнеса).

В метаанализе, посвященном сравнению и обобщению сведений об эффективности и безопасности брендовых препаратов с воспроизведенными антиагрегантами, примененными при ССЗ, упоминается о 17 исследованиях, опубликованных в 2003–2014 гг. [25]. Необходимо отметить, что значительная часть этих работ касалась вопроса изучения биоэквивалентности, которое проводится при участии здоровых добровольцев. Среди рассмотренных исследований сравнительной эффективности брендового препарата-антиагреганта и воспроизведенного препарата преобладали работы с продолжительностью наблюдения больного в течение нескольких дней. Лишь в двух работах период наблюдения за больным превышал 1 мес [26, 27].

Таблица 3. Лабораторные показатели уровня ТХВ₂, содержания производного АСК салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела в крови больных с ОКС и ХКС после стентирования на фоне раздельного приема оригинальных препаратов клопидогрела и АСК или фиксированной комбинации Плагрил® А на разных сроках лечения.

Показатель	Статистические показатели	Плагрил® А	Плавикс® + Аспирин® Кардио	Достоверность
Исходно: при рандомизации		n=50	n=50	
ТХВ ₂ , нг/мл	Среднее ± СО	0,453±0,594	0,427±0,427	$p_{U-M}=0,524$
	Мин–макс	0,056–2,85	0,068–3,16	
	Медиана	0,138	0,166	
Карбоксильный метаболит клопидогрела, нг/мл	Среднее ± СО	795,2±860,7	669,1±667,1	$p_{U-M}=0,537$
	Мин–макс	52,7–3628,0	12,7–3046,0	
	Медиана	503,5	387,4	
Салициловая кислота, нг/мл	Среднее ± СО	647,6±1192,1	638,1±1052,8	$p_{U-M}=0,634$
	Мин–макс	4,72–6139,0	6,49–4732,0	
	Медиана	113,0	134,5	
Через 8 нед		n=46	n=44	
ТХВ ₂ , нг/мл	Среднее ± СО	0,096±0,047	0,203±0,227	$p_{U-M}<0,001^*$
	Мин–макс	0,020–0,308	0,010–0,976	
	Медиана	0,094	0,111	
Карбоксильный метаболит клопидогрела, нг/мл	Среднее ± СО	1444,0±928,3	1048,3±691,7	$p_{U-M}=0,054$
	Мин–макс	82,4–3963,0	58,0–2660,0	
	Медиана	1430,1	1005,0	
Салициловая кислота, нг/мл	Среднее ± СО	656,9±1470,7	800,4±970,9	$p_{U-M}=0,266$
	Мин–макс	6,80–7441,0	3,71–3040,0	
	Медиана	108,5	301,7	
Через 16 нед		n=46	n=44	
ТХВ ₂ , нг/мл	Среднее ± СО	0,283±0,564	0,435±0,485	$p_{U-M}=0,006^*$
	Мин–макс	0,030–3,640	0,012–2,130	
	Медиана	0,130	0,224	
Карбоксильный метаболит клопидогрела, нг/мл	Среднее ± СО	1026,9±1045,7	1132,6±985,6	$p_{U-M}=0,343$
	Мин–макс	32,4–5082,0	43,8–3989,0	
	Медиана	761,4	761,4	
Салициловая кислота, нг/мл	Среднее ± СО	776,2±2063,1	730,4±1212,1	$p_{U-M}=0,388$
	Мин–макс	6,71–12780,0	3,09–4501,0	
	Медиана	298,9	127,8	

Среди крупномасштабных работ, в которых бы изучалось действие комбинированного антиагрегантного препарата для проведения ДАТТ на протяжении длительного отрезка времени, можно указать на сравнительное исследование оригинального клопидогрела (Плавикс®) с 15 различными воспроизведенными препаратами клопидогрела [28]. Результаты годичного наблюдения говорят об отсутствии расхождений в частоте исходов ИБС на большой (свыше 24 тыс.) когорте больных старше 65 лет, перенесших инфаркт миокарда. В течение 1 года после индексного события не было получено различий в частоте летальных исходов между группами больных, принимавших разные варианты ДАТТ: умерли 17,6% больных в группе принимавших Плавикс®, и 17,9% – в группе принимавших воспроизведенные препараты. Отсутствовали различия в частоте повторных госпитализаций, ОКС, случаев инсульта и транзиторных ишемических атак, а также кровотечений.

В разных странах проводят проверку биоэквивалентности и эффективности воспроизведенных препаратов клопидогрела, присутствующих на региональном рынке [14, 15, 29]. В Российской Федерации ранее проведено несколько исследований по сравнению воспроизведенного клопидогрела Плагрил® с оригинальным Плавикс®, в которых были показаны их биоэквивалентность и сходная лабораторная эффективность [30, 31]. Препарат Плагрил® зарегистриро-

ван Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в Orange Book, в группе терапевтической эквивалентности А, что указывает на соответствие по био- и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [32].

Проведенное нами исследование ожидаемо подтвердило отсутствие значимых различий в лабораторных показателях и в отношении комбинированной формы этого препарата. Четырехмесячное наблюдение за больными, получавшими ДАТТ в виде полипильюль Плагрил® А, показало, что упрощение режима терапии (уменьшение числа принимаемых таблеток) ведет к улучшению выполнения предписаний врача, что в итоге сказывается на результате. Исследование выявило наличие устойчивого агрегационного эффекта и хорошую биодоступность обоих составляющих ДАТТ вне зависимости от того, оригинальные это препараты или воспроизведенные.

В проведенном исследовании отмечен 1 случай маточного кровотечения, расцениваемый как большое, которое было устранено. Это наблюдение указывает на необходимость тщательного отслеживания жалоб больных, которые не всегда укладываются в область компетенции данного специалиста.

В качестве недостатков исследования можно говорить о его одноцентровом характере и небольших размерах

выборки, что объясняется большим числом примененных методов. Однако наше исследование носило описательный характер, и проверка статических гипотез не ставилась в качестве задачи.

Заключение

Больные, принимавшие фиксированную комбинацию воспроизведенного препарата клопидогрел + АСК (препарат Плагрил® А), показали более высокую приверженность терапии по сравнению с находившимися на раздельном приеме препаратов (Плавикс® и Аспирин® Кардио) как на этапах бесплатного лечения, так и при самостоятельной покупке препаратов. Оба варианта проведения ДАТТ показали свою терапевтическую эквивалентность, что подтверждается сопоставимыми лабораторными результатами эффекта препарата при отсутствии различий в частоте нежелательных явлений, в том числе серьезных, между сравниваемыми группами во время проведения терапии. Плагрил® А сопоставим по эффективности с оригинальными препаратами клопидогрел + АСК по воздействию на агрегацию тромбоцитов и уровню присутствия карбоксильного метаболита клопидогрела и производного АСК салициловой кислоты в крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. Ссылка активна на 24.02.2021 [Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. Accessed: 24.02.2021 (in Russian)].
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. Ссылка активна на 24.02.2021 [Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. Accessed: 24.02.2021 (in Russian)].
3. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. Ссылка активна на 24.02.2021. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. Accessed: 24.02.2021 (in Russian)].
4. Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (5): 567–73 [Puchinyan NF, Dovgalevskiy YP, Dolotovskaya PV, Furman NV. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2011; 7 (5): 567–73 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-5-57-61
5. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey E, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 186–93. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12944
6. Castaneda-Amado Z, Calixto-Aguilar L, Loza Munarriz C, Medina Palomino FA. Medical compliance to evidence-based clinical guidelines on secondary prevention of coronary heart disease in a hospital from Lima, Peru: a retrospective study. *Medwave* 2017; 17: e6989. DOI: 10.5867/medwave.2017.05.6989
7. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehj295
8. Solomon M, Leong T, Levin E, et al. Cumulative adherence to secondary prevention guidelines and mortality after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (6): e014415. DOI: 10.1161/JAHA.119.014415
9. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419–24. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1419
10. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? Сердечная недостаточность. 2011; 12 (4–6): 238–43 [Ageev FT, Smirnova MD, Fofanova TV. Increased adherence to therapy: “a matter of technology”? *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2011; 12 (4–6): 238–43 (in Russian)].
11. Webster R, Patel A, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication (“popylls”) compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol* 2016; 205: 147–56. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.12.015
12. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *New Engl J Med* 2020; 383 (21). DOI: 10.1056/NEJMoa2028220
13. Deharo P, Quilici J, Bonnet G, et al. Fixed-dose aspirin-clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2014; 172 (1): e1–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.194
14. Oh P, Ahn T, Kim D, et al. Comparative effect on platelet function of a fixed-dose aspirin and clopidogrel combination versus separate formulations in patients with coronary artery disease: A phase IV, multicenter, prospective, 4-week non-inferiority trial. *Int J Cardiol* 2016; 202: 331–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.024
15. Li Y, Ming J, Kong F, et al. Bioequivalence Study Comparing Fixed-Dose Combination of Clopidogrel and Aspirin with Coadministration of Individual Formulations in Chinese Subjects Under Fed Conditions: A Phase I, Open-Label, Randomized, Crossover Study. *Adv Ther* 2020; 37 (11): 4660–74. DOI: 10.6084/m9.figshare.12859856
16. Jung JA, Kim TE, Kim JR, et al. The pharmacokinetics and safety of a fixed-dose combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel compared with the concurrent administration of acetylsalicylic acid and clopidogrel in healthy subjects: a randomized, open-label, 2-sequence, 2-period, single-dose crossover study. *Clin Ther* 2013; 35 (7): 985–94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.05.015
17. Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Золин Д.А., Казей В.И. Проспективное инициативное одностороннее открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАЙРОС. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (3): 348–55 [Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Zolin DA, Kazey VI. A Prospective, Initiative, Single-Center Open Post-Registration Comparative Study of Laboratory Efficacy of Various Forms of Acetylsalicylic Acid in a Cardioprotective Dose with Different Composition of Excipients: Results of the SFAIROS Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16 (3): 348–55 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-06
18. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *J Eur Communities* 2001; L121: 33–44.
19. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скиренко Ю.П., и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОПР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 9–18 [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document – Clinical recommendations. *RSMSIM, SSSR, NATH, SEBN, GS RAS, RSH, RSP. Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 9–18 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200078
20. Xu H, Zou J, Ye X, et al. Impacts of clinical pharmacist intervention on the secondary prevention of coronary heart disease: a randomized controlled clinical study. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1112–2020. DOI: 10.3389/fphar.2019.01112
21. Huffman M, Ali MK, Narayan KV. Should there be a different cardiovascular prevention polypill strategy for women and men? *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5: 280–6. DOI: 10.1007/s12170-011-0161-9
22. Singh K, Crossan C, Laba T, et al. Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. *Int J Cardiol* 2018; 262: 71–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.082
23. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (21): 2514–26. DOI: 10.1001/jama.2008.758
24. Desai R, Sarpatwar A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med* 2019; 16 (3): e1002763. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002763
25. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 351–68. DOI: 10.1007/s10654-015-0104-8
26. Khosravi AR, Pourmoghadas M, Ostovan M, et al. The impact of generic form of clopidogrel on cardiovascular events in patients with coronary artery stent: results of the OPCES study. *J Res Med Sci* 2011; 16 (5): 640–50. PMID: 22091287
27. Tsoumani M, Kalantzi K, Dimitriou A, et al. Effect of clopidogrel besylate on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13 (2): 149–58. DOI: 10.1177/000319711227697
28. Ko D, Krumholz H, Tu J, et al. Clinical outcomes of plavix and generic clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11 (3): e004194. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004194

29. Hajjzadeh R, Ghaffari S, Ziaee M, et al. In vitro inhibition of platelets aggregation with generic form of clopidogrel versus branded in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Thorac Res* 2017; 9 (4): 191–5. DOI: 10.15171/jcvtr.2017.33
30. Якушевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.С., и др. Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогрела: результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования. *Клиницист*. 2011; 4: 64–70 [Jakusevich VV, Petrochenko AS, Simonov VS, et al. Vliianie na dezagregatsionnuu aktivnost' trombotsitov original'nogo i dzhenericheskogo preparatov klopidogrela: rezul'taty randomizirovanogo sravnitel'nogo perekrestnogo issledovaniia. *Klinitsist*. 2011; 4: 64–70 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-4-64-70
31. Ломоносова А.А., Мазур Н.А., Золозова Е.А., и др. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 8 (2): 168–72 [Lomonosova AA, Mazur NA, Zolozova EA, et al. Ostatochnaia reaktivnost' trombotsitov na terapii ingibitorami tsiklooksigenazy ili retseptorov adenozindifosfata. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2012; 8 (2): 168–72 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-12-25
32. Orange Book Preface. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>. Accessed: 24.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ломакин Никита Валерьевич – д-р мед наук, гл. внештатный специалист-кардиолог УД Президента РФ, рук. отд-ния неотложной кардиологии и кардиореанимации ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». E-mail: lomakinnikita@gmail.com

Бурячковская Людмила Ивановна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: livbur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6186-4190

Сеничкина Анастасия Александровна – врач отд-ния неотложной кардиологии и кардиореанимации ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

Сумароков Александр Борисович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: vokoramus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8115-851X

Доценко Юлия Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: docenko_ulia@mail.ru

Казей Василий Игоревич – канд. биол. наук, ген. дир. ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС». ORCID: 0000-0003-2032-6289

Nikita V. Lomakin – D. Sci. (Med.), Central Hospital with Outpatient Department. E-mail: lomakinnikita@gmail.com

Liudmila I. Buryachkovskaya – D. Sci. (Biol.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: livbur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6186-4190

Anastasya A. Senichkina – doctor, Central Hospital with Outpatient Department

Alexander B. Sumarokov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: vokoramus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8115-851X

Ulia V. Docenko – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: docenko_ulia@mail.ru

Vasily I. Kazey – D. Sci. (Biol.), EXAKTE LABS. ORCID: 0000-0003-2032-6289

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности комбинированной липидснижающей терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска (клиническое наблюдение)

Д.Ю. Седых[✉], Н.В. Федорова, В.В. Кашталап

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

[✉]md-sedih@mail.ru

Аннотация

В статье на примере клинического случая продемонстрирована возможность ранней инициации комбинированной липидснижающей терапии на основе максимально переносимой дозы статины в сочетании с эзетимибом у пациента с очень высоким сердечно-сосудистым риском (после перенесенного острого коронарного синдрома – ОКС) и тяжелыми нарушениями липидного обмена (липопротеиды низкой плотности – ЛПНП >4,9 ммоль/л). Показано, что в реальной клинической практике пациенты с ОКС и сохраняющимися высокими значениями ЛПНП, несмотря на назначение статинов, встречаются достаточно часто. Эти пациенты нуждаются в более тщательном диспансерном наблюдении и более широком использовании комбинированной липидснижающей терапии за счет присоединения эзетимиба к максимально переносимым дозам статинов. Действующие клинические руководства позволяют это делать при недостижении у пациентов целевых значений ЛПНП (>1,4 ммоль/л) на фоне монотерапии статинами. Такой подход эффективен и безопасен, что и иллюстрирует приведенный клинический случай. В рутинной клинической практике необходим обязательный контроль липидограммы через 4–6 нед после выписки пациента из стационара по поводу ОКС. При недостижении целевых значений липидограммы на фоне максимальной дозы статины необходим обязательный перевод пациента на комбинированную терапию с использованием эзетимиба.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, дислипидемия, улучшение прогноза, статины, эзетимиб

Для цитирования: Седых Д.Ю., Федорова Н.В., Кашталап В.В. Возможности комбинированной липидснижающей терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска (клиническое наблюдение). Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 70–73. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200604

Best Practice

Possibilities of combination lipid-lowering therapy in a patient with very high cardiovascular risk (clinical case)

Daria Yu. Sedykh[✉], Natalia V. Fedorova, Vasily V. Kashtalap

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

[✉]md-sedih@mail.ru

Abstract

The article demonstrates the possibility of prescribing an effective and safe lipid-lowering combination of the most tolerated doses of statins in combination with ezetimibe, using the example of a patient with severe lipid metabolism disorders in the post-infarction period. It has been shown that in real clinical practice, patients with acute coronary syndrome and persisting high LDL values are quite common, despite of the prescription of statins. These patients need closer follow-up and wider use of combined lipid-lowering therapy by adding ezetimibe to maximally tolerated doses of statins. Current clinical guidelines allow this to be done when patients fail to achieve target LDL values (>1.4 mmol/L) with statins monotherapy. This approach is effective and safe, which is illustrated by this hereditary clinical case. In routine clinical practice mandatory lipids control is required 4–6 weeks after patient's discharge from the hospital for acute coronary syndrome. If the target lipids values were not achieved with the maximum dosage of statins, a mandatory using the combination therapy with ezetimibe is required.

Keywords: myocardial infarction, dyslipidemia, improved prognosis, statins, ezetimibe

For citation: Sedykh DYu, Fedorova NV, Kashtalap VV. Possibilities of combination lipid-lowering therapy in a patient with very high cardiovascular risk (clinical case). Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 70–73. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200604

Введение

На сегодняшний день инфаркт миокарда (ИМ) сохраняет ведущие позиции в структуре кардиологических госпитализаций, инвалидизации и смертности населения Российской Федерации [1]. Данные многочисленных эпидемиологических и наблюдательных регистровых исследований пациентов, перенесших ИМ, указывают на наличие и длительное сохранение у них после эпизода острого коронарного синдрома (ОКС) очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требует применения ранних и агрессивных подходов к его профилактике [2–5].

В связи с этим определяющим для дальнейшего течения заболевания является обеспечение высокой приверженности врача и пациента доказательным принципам профилактики сердечно-сосудистого риска, начиная со стационарного этапа, и приверженности терапии на постгоспитальном этапе [6–9].

Ключевыми подходами к медикаментозной терапии у пациентов с ИМ с целью ранней профилактики риска неблагоприятного исхода заболевания являются:

- агрессивная антитромботическая терапия антитромботическими препаратами и антикоагулянтами;

- нейрогуморальная блокада ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β -адреноблокаторами;
- холестеринснижающая терапия с достижением целевых значений липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <1,4 ммоль/л.

Ключевыми медикаментозными препаратами, назначаемыми с целью коррекции нарушенного липидного звена гомеостаза (дислипидемии) у пациента с клиническими проявлениями атеросклероза, являются статины [10].

Несмотря на наличие доказательной базы в отношении эффективности и безопасности статинов, их использование сопряжено с проблемой индивидуальной непереносимости у некоторых пациентов и ограничениями в титровании до максимальных терапевтических доз, что связано с риском побочных эффектов (миопатии, продиабетогенность, гепатотоксичность) [11, 12]. Вследствие зависимости риска побочных эффектов от дозы статинов у некоторых пациентов невозможно использовать эти эффективные препараты в максимальной терапевтической дозировке, что актуализирует необходимость подбора комбинированной терапии на основе минимально переносимых доз ста-

тинов с добавлением эзетимиба уже на старте липидснижающей терапии [13].

С другой стороны, даже при хорошей переносимости пациентами максимальных терапевтических доз высокоинтенсивных статинов (розувастатин, аторвастатин) реализация такого подхода для оптимизации исходно высоких значений проатерогенных фракций липидограммы обеспечивает снижение ЛПНП до 50% [10]. У пациентов с исходно высокими значениями липидограммы (например, при значении ЛПНП >4,9 ммоль/л), зафиксированными при поступлении в стационар по поводу ОКС, предполагать, что для достижения целевых значений ЛПНП <1,4 ммоль/л (или <1 ммоль/л, если у него в течение 2 лет наблюдения на фоне приема максимально переносимой дозы статинов развивается второе сердечно-сосудистое событие – ИМ или ишемический инсульт) будет достаточно монотерапии статинами, не приходится. Комбинация высокоэффективного статина и эзетимиба может обеспечить в зависимости от индивидуальных особенностей эффективное снижение ЛПНП от 65 до 70% [10, 14, 15].

В этой связи представляется абсолютно оправданным подход, при котором стационарный кардиолог, который подбирает терапию и выписывает пациента с ОКС и тяжелыми нарушениями липидного обмена различного генеза (ЛПНП >4,9 ммоль/л; общий холестерин >7,9 ммоль/л), акцентирует внимание будущего лечащего врача этого пациента на амбулаторном этапе о вероятной неэффективности монотерапии статинами и необходимости инициации комбинированной терапии статином и эзетимибом по результату контроля липидограммы после выписки из стационара (обычно 4–6 нед ОКС).

Эзетимиб, по данным международных и российских клинических исследований, является высокоэффективным ингибитором кишечной абсорбции холестерина [12, 14, 16]. Назначение 10 мг/сут данного препарата приводит к снижению ЛПНП на 15–30% от исходно высокого уровня [17]. С. Gagner и соавт. убедительно показали преимущества комбинации статина и эзетимиба по снижению ЛПНП уже в первые 6 нед приема [18].

В исследованиях SHARP и IMPROVE-IT подтверждены высокая эффективность в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий и безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом: повышение креатинкиназы (выше 5 норм) составило 1,1 и 0,1%, повышение активности трансаминаз (выше 3 норм) составило 0,6 и 2,3% соответственно [19, 20].

В РФ эффективность и безопасность подобной гиполипидемической комбинации установлены на 350 пациентах в «Исследовании двух столиц», где целевой уровень ЛПНП достигался в случае первичной профилактики уже у 50% больных, при вторичной (за пределами сроков острого коронарного события) – у 33% [21]. Данная работа также дополнительно указала на хорошую переносимость комбинированной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [22].

На примере клинического случая нами проиллюстрирован опыт ведения пациента, перенесшего ИМ и требующего оптимизации липидснижающей терапии. *Пациент К., 65 лет*, неработающий пенсионер, житель г. Кемерово, доставлен в приемное отделение 15.01.2020 с жалобами на боли жгучего характера за грудиной в течение часа, без иррадиации и эффекта от приема нитропрепаратов, общую слабость, испарину, чувство страха смерти.

История настоящего заболевания

С 2016 г. у пациента зарегистрирована артериальная гипертензия с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст. и адаптированным АД 120/70 мм рт. ст. Пациент обследован, установлен диагноз «гипертоническая болезнь». Клинику стенокардии отмечает

в пределах II функционального класса с 2019 г. Коронарография (КАГ) не проводилась. ИМ в прошлом отрицает. С 2019 г. регулярно наблюдается у терапевта, принимает небиволол 2,5 мг, эналаприл 5 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг. На фоне зарегистрированного впервые в жизни на амбулаторном этапе повышения общего холестерина до 7,1 ммоль/л, ЛПНП до 5,3 ммоль/л в октябре 2019 г. врачом инициирована терапия аторвастатином 40 мг/сут. Настоящее ухудшение возникло 1,5 ч назад, в связи с чем вызвана скорая медицинская помощь. При записи электрокардиограммы на дому выявлено течение переднего ИМ с подъемом сегмента *ST*, дана нагрузочная доза 500 мг ацетилсалициловой кислоты, 300 мг клопидогрела, введено 5000 единиц нефракционированного гепарина, внутривенно введен 1% морфин 1 мл, на фоне купирования болевого синдрома больной транспортирован для выполнения КАГ в региональный сосудистый центр.

Анамнез жизни. Пациент без избыточной массы тела, некурящий, алкоголь не употребляет. Из сопутствующих хронических заболеваний ранее диагностирована желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит. Наследственность по кардиальной патологии не отягощена. Гемотрансфузий не проводилось. Аллергологический анамнез не отягощен. Травм, операций не было.

Данные объективного осмотра. Общее состояние тяжелое (за счет острого периода ИМ). Масса тела – 87 кг, рост – 187 см, индекс массы тела – 24,9 кг/м². АД на ведущей (левой) руке через 5 мин отдыха в положении сидя 140/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин. Со стороны органов и систем (неврологической, мочеполовой, пищеварительной системы, скелетно-мышечного аппарата, нарушений обмена веществ, новообразований) нарушений не выявлено. Признаков семейной гиперхолестеринемии (ксантомы, ксантелазмы и липоидная дуга роговицы) нет.

По лабораторным данным регистрировалось повышение кардиомаркеров (креатинфосфокиназа – 750 Ед/л, 100 Ед/л, тропонин I – 0,4 нг/мл), гликемия при поступлении – до 6,8 ммоль/л. Общий анализ крови и мочи – без отклонений. По электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с ЧСС 82 уд/мин, по состоянию миокарда – элевация сегмента *ST* по передней перегородочной и верхушечной областям с реципрокными изменениями по задней стенке. По ультразвуковому исследованию сердца сократительная функция левого желудочка – 38%, гипертрофия левого желудочка, акинезия переднеперегородочных и верхушечных сегментов. В рамках ОКС выполнена КАГ, выявлена острая изолированная окклюзия передней нисходящей артерии. После приема 300 мг клопидогрела проведена стентированная процедура в области инфарктзависимой артерии стентом с лекарственным покрытием.

По данным липидограммы на 1-е сутки общий холестерин – 6,0 ммоль/л, ЛПНП – 4,2 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л.

У пациента ангинозных болей и проявлений сердечной недостаточности не было. В отделении неотложной кардиологии назначены следующие препараты: ацетилсалициловая кислота – 75 мг/сут, клопидогрел – 75 мг/сут, метопролол – 25 мг/сут, периндоприл – 4 мг/сут, эплеренон – 50 мг/сут, аторвастатин – 80 мг/сут.

На фоне приема аторвастатина 80 мг/сут побочных эффектов терапии не регистрировалось, уровень ЛПНП при повторной липидограмме перед выпиской на 10-е сутки снизился до значений 2,1 ммоль/л, что не соответствует целевым значениям (<1,4 ммоль/л) [10].

Пациент выписан на этап амбулаторной реабилитации с диагнозом ИБС. ИМ с элевацией сегмента *ST* от 15.01.2020, Q-образующий, переднеперегородочный, передневерхушечный, неосложненный. Killip I. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием передней нисходящей артерии (стент с лекарственным покрытием) от 15.01.2020. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Дислипидемия.

Фон: желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения.

На постоянной основе для лечения назначен прием следующих препаратов:

- клопидогрел 75 мг утром в течение 12 мес;
- ацетилсалициловая кислота 75 мг в обед после еды;
- метопролол 25 мг утром;
- периндоприл аргинат 4 мг вечером;
- аторвастатин 80 мг на ночь.

На амбулаторном этапе рассмотреть возможность назначения эзетимиба 10 мг утром в дополнение к аторвастатину по результатам повторной липидограммы через 4 нед (целевые значения ЛПНП < 1,4 ммоль/л).

В настоящее время пациент находится на диспансерном наблюдении кардиолога, жалоб не предъявляет, предписанную терапию регулярно принимает, соблюдает гиполипидемическую диету, занимается шведской ходьбой, контролирует АД и ЧСС. Врач-кардиолог поликлиники, выявив неэффективность монотерапии аторвастатина в максимальной терапевтической дозе 80 мг, назначил пациенту дополнительно эзетимиб 10 мг (Отрио). Через 2 мес после начала приема комбинированной терапии выявлена ее хорошая эффективность (ЛПНП 1,26 ммоль/л, присоединение к терапии эзетимиба 10 мг/сут у этого пациента позволило дополнительно снизить уровень ЛПНП на 40%) и безопасность (не было указаний на побочные эффекты или отклонения лабораторных показателей безопасности).

Представляется, что продемонстрированный подход по акцентуации кардиологом стационара внимания на пациентах с очень высоким сердечно-сосудистым риском и тяжелыми нарушениями липидного обмена с целью дальнейшего усиления липидснижающей терапии за счет присоединения эзетимиба на амбулаторном этапе является вполне оправданным и может быть внедрен в практическую деятельность региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений.

Заключение

Комбинированная гиполипидемическая терапия в составе максимально переносимой дозировки статина и эзетимиба 10 мг/сут (Отрио, АО «АКРИХИН») может быть рекомендована к назначению у пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена при недостижении целевых параметров липидограммы на фоне монотерапии статинами, а также при развитии побочных эффектов статинотерапии, что требует уменьшения дозировки препарата либо его отмены при непереносимости любых статинов (в этом случае эзетимиб применяется в виде монотерапии). На примере ведения пациента очень высокого риска показан подход по максимально ранней инициации присоединения эзетимиба к высокоэффективному статину.

Финансирование. Клиническое наблюдение взято из базы данных наблюдательного регистрового исследования стационарного этапа ведения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в рамках выполнения поискового научного исследования НИИ КПССЗ 2020_419_23 «Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии», финансируемого по Программе Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». Профилактическая медицина. 2012; 2: 3–10 [Boitsov S.A. Prevention of non commu-

- nicable diseases in the country: from what to do to how to do. Preventive Medicine. 2012; 2: 3–10 (in Russian)].
2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. 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 [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. Prevalence of infectious diseases' risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of ESS-RF studies. Cardiovascular Therapy and Prophylactics. 2014; 13 (6): 4–11 (in Russian)].
 3. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Роль фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. Кардиология. 2014; 54 (9): 79–85 [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. The place of pharmacoinvasive management in patients with ST-elevation acute Coronary syndrome in Russia. Kardiologiya. 2014; 54 (9): 79–85 (in Russian)].
 4. Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., и др. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2017; 11 (2): 98–108 [Sedykh D.Yu., Gorbunova E.V., Zykov M.V., et al. Factors associated with the risk of death and hospitalization in recurrent myocardial infarction. Kreativnaya Kardiologiya. 2017; 11 (2): 98–108 (in Russian)]. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108
 5. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? Кардиосоматика. 2015; 6 (2): 12–9 [Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? Cardiosomatics. 2015; 6 (2): 12–9 (in Russian)].
 6. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis 2016; 246: 243–50.
 7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39: 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
 8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018; 39: 213–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
 9. Marenzi GS, Cosentino N, Campodonico J, et al. A new score for risk stratification of patients with acute myocardial infarction based on the PEGASUS-TIMI 54 criteria. JACC 2017; 69 (11): suppl. 14.
 10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41 (1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
 11. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015; 36 (17): 1012–22.
 12. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22 [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Kuharchuk V.V., et al. Diagnostic and correction dyslipidemia with prevention and treatment atherosclerosis. Russian recommendations VI version. J Atherosclerosis Dyslipidem. 2017; 3: 5–22 (in Russian)].
 13. Сусеков А.В., Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио («АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019; 59 (5S): 47–57 [Susekov A.V., Kobalava J.D., Gurevich V.S., et al. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio («AKRIKHIN», Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. Kardiologiya. 2019; 59 (5S): 47–57. DOI: 10.18087/cardio.n581 (in Russian)].
 14. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
 15. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol 2007; 99 (5): 673–80.
 16. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Ezetimibe Study Group Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation 2003; 107 (19): 2409–15.
 17. Сусеков А.В. Двойное ингибирование холестерина: новые перспективы в лечении больных атеросклерозом. Атмосфера. Новости кардиологии. 2006; 1. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dvoynoe-ingibirovanie-holesterina-novye-perspektivy-v-lechenii-bolnyh-aterosklero-zom> [Susekov A.V. Double cholesterol inhibition: new perspectives in the treatment of patients with atherosclerosis. Atmosphere. Cardiology News. 2006; 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dvoynoe-ingibirovanie-holesterina-novye-perspektivy-v-lechenii-bolnyh-aterosklero-zom> (in Russian)].
 18. Gagner C, Bays H, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 90 (10): 1084–91.
 19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372 (25): 2387–97.
 20. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377 (9784): 2181–92.
 21. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетеролу «Исследование двух столиц». Фарматека. 2006; 8: 65–70 [Susekov A.V., Zubareva M.Yu., Kuharchuk V.V. Results of the Ezetol Observational Program "Investigation of Two Capitals". Farmateka. 2006; 8: 65–70 (in Russian)].
 22. Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В. Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть 1: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипотеидемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 1–9.45 [Zubareva M.Yu., Rozhkova T.A., Solovieva E.Yu., Susekov A.V. A randomized study of ESCADRA. Part 1: lipid-lowering efficacy, safety and tolerability of ezetimibe, initial doses of the original statins and a combination of ezetimibe with initial doses of statins in patients with coronary heart disease and hyperlipoproteinemia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010; 9 (6): 1–9.45 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Седых Дарья Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патологии кровообращения отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: md-sedih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7058-2008

Федорова Наталья Васильевна – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отд-нием ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: bnatalia88@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3841-8539

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, доц., зав. отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: v_kash@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3729-616X

Daria Yu. Sedykh – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. E-mail: md-sedih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7058-2008

Natalia V. Fedorova – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. E-mail: bnatalia88@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3841-8539

Vasily V. Kashtalap – D. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. E-mail: v_kash@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3729-616X

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинический случай успешного лечения неконтролируемой артериальной гипертензии препаратом каптоприла у пациента 67 лет

Т.В. Павлова^{✉1}, Д.В. Дупляков^{1,2}, С.А. Воронцова¹, Г.Н. Гусева²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Россия

[✉]ptvsam63@mail.ru

Аннотация

Эффективный контроль уровня артериального давления (АД) остается актуальной проблемой: согласно результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, его достигают лишь 11,3% женщин и 7,6% мужчин. При этом неадекватное лечение артериальной гипертензии (АГ) зачастую приводит к клинически значимому повышению АД без признаков поражения органов-мишеней. Лечение таких пациентов проводится в амбулаторных условиях и требует назначения пероральной антигипертензивной терапии в соответствии с современным алгоритмом медикаментозного лечения АГ. Необходимо также назначить лекарственные препараты для последующего длительного контроля уровня АД, если пациент ранее их не принимал, или оптимизировать данный вид терапии, если исходно она была неадекватной. В статье представлен разбор клинического случая, который демонстрирует, что своевременное индивидуально подобранное лечение неконтролируемой АГ приводит к стабилизации состояния больного. Важнейшее значение имеет обучение пациента приемам самостоятельного купирования эпизодов повышения АД. Возможности современных фармакологических препаратов позволяют достичь основной цели лечения – улучшить прогноз жизни благодаря как удержанию значений АД на целевом уровне, так и положительно влиянию на другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: неконтролируемая артериальная гипертензия, гипертонический криз, каптоприл

Для цитирования: Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Воронцова С.А., Гусева Г.Н. Клинический случай успешного лечения неконтролируемой артериальной гипертензии препаратом каптоприла у пациента 67 лет. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200605

Best Practice

Clinical case of a successful treatment of uncontrolled arterial hypertension in a 67-year-old patient with captopril

Tatiana V. Pavlova^{✉1}, Dmitrii V. Dupliakov^{1,2}, Sofiia A. Vorontsova¹, Galina N. Guseva²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

[✉]ptvsam63@mail.ru

Abstract

Effective blood pressure (BP) control remains an actual problem – according to the results of the multicenter study ESSE-RF, only 11.3% of women and 7.6% of men achieve it. Inadequate treatment of arterial hypertension often leads to clinically significant increase of BP without signs of damage to target organs. Such patients should be treated in out-patient setting by oral antihypertensive medications according to modern algorithms. It is also necessary to prescribe medications for subsequent long-term control of BP, if the patient has not previously taken them, or to optimize this type of therapy, if it was initially inadequate. The article presents a clinical case, which demonstrates that timely personalized treatment of uncontrolled hypertension leads to stabilization of the patient's condition. Teaching the patient to self-relieve episodes of increased BP is of paramount importance. Modern pharmacological drugs allow achievement of the main goal of treatment – improvement of the life's prognosis due to both keeping blood pressure values at the target level and positively influencing other risk factors for the development of cardiovascular diseases.

Keywords: uncontrollable arterial hypertension, hypertensive crisis, captopril

For citation: Pavlova TV, Dupliakov DV, Vorontsova SA, Guseva GN. Clinical case of a successful treatment of uncontrolled arterial hypertension in a 67-year-old patient with captopril. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200605

Повышение уровня артериального давления (АД) является одной из глобальных проблем современного здравоохранения вследствие как чрезвычайно широкой распространенности, так и четкой корреляции с неблагоприятным для жизни прогнозом: метаанализ, включавший более 19 млн участников, установил, что ежегодно в мире около 9,4 млн смертей обусловлено артериальной гипертензией (АГ) [1]. Хорошо известно, что адекватный контроль АД снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, в метаанализе 123 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с общим числом участников 613 815 показано, что снижение АД на 10 мм рт. ст. уменьшает риск инсульта на 27%, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 17%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 28%, смертности от всех причин – на 17% [2].

Современные данные об эпидемиологии АГ в Российской Федерации получены на основании результатов исследования ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации»), в которое включены 20 652 жителя РФ в возрасте 25–65 лет из

12 различных регионов. АГ диагностирована у 50,2% участников, при этом среди всех больных АГ лишь 61,1% принимали гипотензивные препараты. Более того, анализ соответствия проводимой антигипертензивной терапии современным рекомендациям [3] установил, что доля эффективно леченных больных АГ составила только 11,3% среди женщин и 7,6% среди мужчин [4, 5]. Низкий контроль АГ в РФ тесно связан не только с низким качеством медикаментозного лечения, но и с такими модифицируемыми факторами риска, как потребление алкоголя, ожирение, высокий уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС), гипергликемия [4]. Воздействие на все эти факторы является значимым ресурсом увеличения контроля уровня АД в РФ. Кроме того, в настоящее время установлено, что мужской пол также следует рассматривать как фактор риска ССО у больных АГ. Согласно данным И.Е. Чазовой и соавт. (2019 г.), у мужчин с АГ чаще выявлялись атеросклеротическое поражение периферических артерий, ИБС, ХСН, расслаивающая аневризма аорты. Инфаркт миокарда (ИМ) развивался у мужчин уже в молодом возрасте, и его частота в 14,5 раза

выше, чем у женщин [6]. Следовательно, выявленные гендерные особенности также необходимо учитывать при диагностике АГ и последующем лечении.

Основным неблагоприятным следствием неадекватного лечения АГ является резкое повышение уровня АД – гипертонический криз (ГК). Способствовать его развитию может не только неэффективная лекарственная терапия, но и еще целый ряд факторов: психоэмоциональный стресс, особенности диеты (избыточное потребление жидкости, поваренной соли, алкоголя), изменения режима физической активности, метеорологические влияния, прием некоторых лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов, гормональных контрацептивов, назальных деконгестантов), потребление веществ психостимулирующего действия [7].

До недавнего времени ГК в зависимости от наличия поражения органов-мишеней подразделялся на два типа: осложненный и неосложненный. При этом под неосложненным ГК (нГК) понимали выраженное повышение АД, которое сопровождалось клиническими симптомами без признаков острого поражения органов-мишеней [7]. В 2018–2020 гг. данная классификация ГК пересмотрена как Европейским обществом кардиологов, так и Российским кардиологическим обществом [3, 8], и в настоящее время термин нГК признан устаревшим и не рекомендуется к использованию.

Согласно современным подходам ГК – это состояние, при котором значительное повышение АД (до 3-й степени) ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующим немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, как правило, с помощью парентеральной терапии в условиях стационара. Пациенты с ГК относятся к группе высокого риска развития ССО [9] и должны быть скринированы на наличие вторичной АГ. Выписка из стационара осуществляется при достижении безопасного стабильного уровня АД на фоне перорального приема антигипертензивных препаратов. Наблюдение в амбулаторных условиях следует проводить хотя бы 1 раз в месяц до достижения целевого АД. Далее рекомендуется длительное регулярное наблюдение специалистом [8].

Течение АГ, сопровождающееся эпизодами клинически значимого повышения АД без признаков поражения органов-мишеней в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2018 г.) рассматривают как «неконтролируемое». Согласно мнению экспертов, для описания клинической ситуации, заключающейся в выраженном повышении АД без поражения органов-мишеней, может быть использован термин «внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД» [10]. Лечение такого пациента проводится в амбулаторных условиях и требует назначения пероральной антигипертензивной терапии в соответствии с современным алгоритмом медикаментозного лечения АГ. Необходимо также назначить лекарственные препараты для последующего длительного контроля уровня АД, если пациент ранее их не принимал, или оптимизировать данный вид терапии, если исходно она была неадекватной [3, 8].

Актуальность данной проблемы подтверждается результатами анализа, выполненного Н.Ф. Плавунковым и соавт. (2017 г.) по итогам 6-месячного мониторингования 1 605 374 вызовов скорой медицинской помощи (СМП) к пациентам с повышением АД. Авторы установили, что медицинская эвакуация потребовалась только в 1,45% случаев [11]. Такую высокую частоту обращений в СМП пациентов с выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней можно объяснить тем, что быстрый рост уровня АД до высоких значений сопровождается, как правило, выраженными субъективными симптомами (головной болью, головокружением, тошнотой, нарушением зрения, а также вегетативными симптомами), которые снижают качество жизни и работоспособность пациента [10]. При этом сле-

дует учитывать, что яркая клиническая симптоматика связана со скоростью повышения АД, а не с его абсолютными значениями [7]. Именно поэтому наличие выраженной клиники на фоне повышения АД может потребовать достаточно быстрого его снижения для купирования симптоматики с параллельным назначением или интенсификацией постоянной гипотензивной терапии. Кроме того, к настоящему моменту доказано, что более интенсивный режим лечения и госпитализация в стационар пациентов без признаков поражения органов-мишеней не оказывают статистически значимого влияния на их прогноз в течение 6 мес [12, 13]. Таким образом, лечение внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД должно проводиться амбулаторно пероральными антигипертензивными препаратами, при этом тактика снижения АД определяется субъективной симптоматикой.

Согласно мнению экспертов, обоснованным представляется следующий подход к лечению внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД без клинически явного поражения органов-мишеней, сопровождающегося субъективной симптоматикой [10]:

- осмотр и физикальное обследование с целью исключения поражения органов-мишеней;
- физический и психоэмоциональный покой в течение 30 мин;
- повторное измерение АД;
- при сохранении индивидуально-значимых высоких цифр АД – назначение гипотензивных препаратов с быстрым началом действия для перорального или сублингвального приема;
- через 30 мин после назначения гипотензивных препаратов с быстрым началом действия – контроль АД и выраженности субъективной симптоматики;
- возобновление или подбор постоянной антигипертензивной терапии.

Выбор препаратов для купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД следует делать на основании следующих критериев:

- наличие убедительной доказательной базы по применению препарата в данной клинической ситуации;
- быстрое начало действия препарата (20–30 мин), продолжающееся 4–6 ч, что дает возможность назначить базовую антигипертензивную терапию;
- дозозависимый предсказуемый антигипертензивный эффект;
- возможность применения у большинства пациентов.

Единственным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, который изучался у пациентов с нГК в ходе рандомизированных клинических исследований, является каптоприл. Систематический анализ результатов клинических исследований применения целого ряда гипотензивных препаратов для лечения внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД, выполненный С. Самрос и соавт. (2018 г.), включает сведения о 9 клинических исследованиях каптоприла различного дизайна: 1 ретроспективное когортное, 2 – проспективные когортные, 5 – сравнительные рандомизированные и 1 – нерандомизированное. Каптоприл применялся в дозах 6,25–25 мг перорально или сублингвально, при этом дозозависимое снижение уровня систолического АД с 244–198 до 177–144 мм рт. ст. отмечалось в течение 0,17–12 ч с момента приема [14].

Следует учитывать, что сублингвальный способ применения каптоприла в дозах 12,5–25 мг в сравнении с приемом внутрь характеризуется более быстрым достижением максимальной концентрации препарата в крови [15–17], а его гипотензивный эффект наступает раньше (через 10 мин после приема) и длится до 6–8 ч [18–22]. В 2019 г. сублингвальный способ применения каптоприла в дозе 25–50 мг внесен в Инструкцию по медицинскому применению препарата Капотен и зарегистрирован Минздравом России

[23]. Таким образом, в настоящее время Капотен является одним из немногих препаратов каптоприла, для которого одобрен сублингвальный способ применения.

Важнейшим принципом, которым руководствуется врач при выборе лекарственного препарата, является безопасность лечения, в том числе отсутствие значимых побочных эффектов. Это особенно важно в экстренной ситуации. Основными противопоказаниями к приему каптоприла являются стеноз артерии единственной почки или билатеральный стеноз почечных артерий, стеноз устья аорты, тяжелые нарушения функции печени и почек, беременность. Таким образом, данный препарат может быть назначен подавляющему большинству пациентов как при оказании врачебной помощи, так и при самостоятельном купировании внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД.

Течение АГ приводит к развитию структурной и функциональной перестройки сердца и сосудов – одного из основных патогенетических звеньев развития ХСН. Анализ клинико-демографических характеристик российской популяции амбулаторных пациентов с ХСН, включенных в регистр QUALIF, показал, что наиболее частым сопутствующим заболеванием в данной когорте больных является АГ (77,3%) [24]. В популяции больных АГ распространенность ХСН прогрессивно нарастает в зависимости от возраста: так, в возрастной группе 25–44 года частота встречаемости ХСН составляет 16,1% среди мужчин и 9,1% среди женщин, в то время как в возрасте 75–89 лет – 65,1 и 51,9% соответственно. Тяжесть ХСН также постепенно увеличивается с возрастом: доля пациентов с АГ и ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA составляет 1,5% среди мужчин и 0,9% среди женщин в возрасте 25–44 лет, с ростом до 12,3 и 10,2% соответственно в группе 75–89 лет [6].

Структурно-функциональное ремоделирование сердца при АГ протекает одновременно с электрофизиологическим, что сопровождается развитием дисфункции синусного узла и аномальным проведением импульсов по компонентам проводящей системы сердца и приводит к возникновению различных видов аритмий [25]. Так, опубликованы данные о том, что АГ ассоциирована с 1,8-кратным повышением риска развития впервые возникшей фибрилляции предсердий (ФП) [26], а также является независимым предиктором внезапной смерти у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [27]. Учитывая тот факт, что каптоприл не обладает аритмогенным действием и не влияет на ЧСС, он может быть использован у пациентов с ХСН.

Таким образом, в настоящее время широко доступны антигипертензивные лекарственные препараты с доказанной эффективностью и безопасностью, позволяющие как купировать эпизоды внезапного выраженного повышения уровня АД, так и длительно поддерживать его в целевых диапазонах. При этом одной из основных проблем современной медицинской практики является несоответствие лечения АГ в реальной клинической практике действующим рекомендациям [3]. Так, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, эффективно лечатся только 10% пациентов с АГ [4, 5]. Описанный ниже клинический случай успешного лечения неконтролируемой АГ демонстрирует не только актуальность данной проблемы, но и пути ее успешного решения.

Клиническое наблюдение

Больной В., 67 лет, обратился к терапевту в связи с жалобами на тяжесть в затылке, шум в голове, головную боль, кровотечения из носа, общую слабость, которые появлялись при повышении уровня АД > 170/100 мм рт. ст., одышку при выполнении физической нагрузки обычной интенсивности.

Анамнез заболевания: повышение АД отмечал в течение 15 лет, максимальные значения АД – 200/120 мм рт. ст., однако долгие годы регулярно не лечился, при повышении АД использовал эналаприл или атенолол. Два года назад перенес острый ИМ, экстренно госпитализирован в ЧКВ-центр, где

выполнено стентирование правой коронарной артерии. Во время госпитализации диагностирована ФП и выбрана стратегия контроля ЧСС. После выписки выполнял полученные рекомендации, перестал курить. Чувствовал себя удовлетворительно, однако в течение последних 3 мес стал отмечать эпизоды выраженного внезапного повышения АД (до 190/110 мм рт. ст.), сопровождавшиеся перечисленными жалобами. Нестабильность уровня АД связывал с психоэмоциональными переживаниями и метеочувствительностью. Стал замечать ухудшение памяти, внимания, общего самочувствия. Терапия на момент обращения к терапевту: валсартан (160 мг/сут), аторвастатин (20 мг/сут), бисопролол – 5 мг/сут, варфарин (7,5 мг/сут, уровень международного нормализованного отношения – МНО – 1,8–2,4). Два дня назад в связи с выраженной симптоматикой, возникшей на фоне очередного повышения уровня АД (головная боль, мелькание «мушек» перед глазами, тошнота и рвота), вызвал бригаду СМП. Эпизод повышения АД купирован с использованием сублингвального приема 25 мг каптоприла, врач рекомендовал обратиться в поликлинику по месту жительства для оптимизации медикаментозного лечения АГ.

Анамнез жизни: образование – высшее (инженер), в настоящее время – пенсионер.

Факторы риска: курил в течение 40 лет (около 10–15 сигарет в сутки), после перенесенного ИМ бросил; алкоголь употребляет редко, по праздникам. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): и мать, и отец страдали гипертонической болезнью. Отец умер от ИМ в 63 года.

Перенесенные заболевания: желчнокаменная болезнь, эндоскопическая холецистэктомия 12 лет назад, хронический панкреатит.

Данные физикального исследования: состояние удовлетворительное, рост – 177 см, масса тела – 98 кг; индекс массы тела – 31,3 кг/м²; окружность талии – 102 см. Кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые. Отеки голеней. Частота дыхательных движений – 19 в минуту, дыхание везикулярное, единичные рассеянные сухие хрипы. Пульс – 89 уд/мин, нерегулярный. АД на правой руке – 196/115 мм рт. ст., АД на левой руке – 192/112 мм рт. ст. Пульсация на периферических артериях сохранена, шумы не выслушиваются. Перкуторно: сердце расширено влево. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, акцент 2 тона в зоне аорты. Дефицит пульса – 9. Язык – влажный, слегка обложен сероватым налетом. Живот – мягкий безболезненный, печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, безболезненна. Селезенка не увеличена. Поколачивание в области почек безболезненно с обеих сторон.

Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc – 4.

Поставлен диагноз: гипертоническая болезнь, III стадия, неконтролируемая. Риск развития ССО – 4 (очень высокий). ИБС. Перенесенный ИМ. Стентирование ПКА. ФП, постоянная форма. Атеросклероз аорты. ХСН IIA, II ФК по NYHA. Ожирение 1-й степени. Хронический панкреатит, фаза ремиссии.

Через 30 мин пребывания в покое повышение АД подтверждено: АД на правой руке – 195/110 мм рт. ст., АД на левой руке – 192/108 мм рт. ст. С целью снижения уровня АД пациенту назначено 25 мг каптоприла (Капотен) под язык, которые пациент принял в кабинете врача. Через 25 мин уровень АД снизился до 162/98 мм рт. ст., самочувствие улучшилось. Проведен забор крови для определения уровня МНО (результат – 1,86). Учитывая повышенный уровень АД и его нестабильность в последнее время, а также наличие жалоб на носовые кровотечения, принято решение не изменять дозу варфарина в течение ближайших дней, однако пациент проинформирован о целесообразности замены данного препарата на один из прямых оральных антикоагулянтов.

После наблюдения за состоянием больного в течение еще 30 мин он отпущен домой с рекомендациями по дальнейшему обследованию и лечению.

Таким образом, в результате проведенного обследования у пациента выявлены следующие факторы риска развития ССО:

- модифицируемые: неконтролируемая АГ 3-й степени, ожирение 1-й степени и увеличение объема талии >94 см, нестабильный уровень МНО;
- немодифицируемые: отягощенный наследственный анамнез, перенесенный ИМ, ФП, мужской пол;
- поражение органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Глобальной целью лечения больных АГ является снижение риска развития ССО, что требует контроля всех параметров, определяющих его (факторы риска, поражение органов-мишеней, ассоциированные заболевания и синдромы). Данный подход к ведению пациента обусловил назначение следующих дополнительных обследований:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаратаминотрансфераза – АСТ, билирубин, глюкоза, липидный спектр, креатинин, натрий, калий, МНО);
- электрокардиография (ЭКГ);
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

До получения результатов дополнительных методов обследования назначено следующее лечение:

- диета с пониженным содержанием животного жира, легкоусвояемых углеводов и калоража;
- соблюдение режима физической активности и отдыха;
- периндоприл 4 мг/сут;
- индапамид 2,5 мг/сут;
- торасемид 10 мг/сут;
- аторвастатин 40 мг/сут (под контролем уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ, липидного спектра);
- бисопролол 7,5 мг/сут;
- варфарин – доза под контролем МНО;
- при повышении АД – каптоприл (Капотен) 25 мг (под язык);
- повторный визит – через 7 дней с результатами обследования.

Через неделю пациент вновь пришел на прием к врачу. При проведении опроса установлено, что его самочувствие улучшилось, уровень АД в среднем составляет 135/90 мм рт. ст. Носовых кровотечений не было. Сохраняется шум в голове.

Данные физикального исследования: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые. Отеков нет. Частота дыхательных движений – 17 в минуту, дыхание везикулярное, единичные рассеянные сухие хрипы. Пульс – 78 уд/мин, нерегулярный. АД на правой руке – 136/92 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, акцент 2 тона в зоне аорты. Дефицит пульса – 5. Язык – влажный, слегка обложен сероватым налетом. Живот – мягкий безболезненный, печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, безболезненна. Селезенка не увеличена. Поколачивание в области почек безболезненно с обеих сторон.

Пациент представил следующие данные обследования (табл. 1).

ЭКГ. Заключение: ритм неправильный, ФП. ЧСС – 86 уд/мин. Гипертрофия ЛЖ. Рубцовые изменения задней стенки ЛЖ.

ЭхоКГ: уплотнение аорты, створок аортального клапана. Гемодинамически незначимая митральная регургитация 0–1-й степени. Систолю-диастолическая дисфункция ЛЖ. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Акинезия задней стенки.

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: стеноз 20–25% в бифуркации

Параметр	Результат	Референсные значения*
Эритроциты	4,38	4,0–5,8×10 ¹² /л
Лейкоциты	6,29	4,0–10,0×10 ⁹ /л
Тромбоциты	276	150–400×10 ⁹ /л
Гемоглобин	157	110–160 г/л
Общий билирубин	12,3	5–20 ммоль/л
АЛТ	26	До 41 МЕ
АСТ	31	До 41МЕ
Креатинин	94	80–115 мкмоль/л
Клиренс креатинина	74	≥60 мл/мин
Глюкоза	4,6	3,3–5,5 ммоль/л
Калий	4,1	3,5–5,1 ммоль/л
Натрий	142	136–145 ммоль/л
Общий холестерин	5,9	1,0–5,2 ммоль/л
ЛПВП-холестерин	0,85	1,0–4,7 ммоль/л
ЛПНП-холестерин	3,17	0,00–3,40 ммоль/л
Триглицериды	1,12	0,43–2,3 ммоль/л
МНО	2,18	0,85–1,05

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; *следует учитывать, что представленные референсные значения разработаны для общей популяции и могут отличаться от целевых значений для пациентов с ССЗ.

брахиоцефального ствола (атеросклеротическая бляшка); утолщение стенки в дистальной трети левой общей сонной артерии (толщина интимы–медиа – 1,1 см); стеноз до 20% в устье левой внутренней сонной артерии за счет локальной плоской атеросклеротической бляшки.

В результате проведенных дополнительных исследований у пациента выявлены следующие факторы риска развития ССО:

- модифицируемые: дислипидемия;
- поражение органов-мишеней: атеросклероз артерий брахиоцефального ствола, увеличение толщины интимы–медиа сонной артерии.

На основании проведенного дообследования поставлен **клинический диагноз:** гипертоническая болезнь, III стадия. Риск развития ССО – 4 (очень высокий). ИБС. Перенесенный ИМ. Стентирование правой коронарной артерии. ФП, постоянная форма. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных, сонных артерий (гемодинамически незначимый). Дислипидемия. ХСН IIA, II ФК по NYHA. Ожирение I-й степени. Хронический панкреатит, фаза ремиссии.

Проведена коррекция лечения:

- диета с пониженным содержанием животного жира, легкоусвояемых углеводов и калоража;
- соблюдение режима труда и отдыха;
- периндоприл 4 мг/сут;
- индапамид 2,5 мг/сут;
- тораемид 10 мг/сут;
- аторвастатин 80 мг/сут (контроль уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ, липидного спектра – через 1 мес);
- бисопролол 7,5 мг/сут (под контролем уровня АД и ЧСС);
- ривароксабан 20 мг/сут;
- при повышении АД – каптоприл (Капотен) 25 мг (под язык);
- консультации невролога, окулиста.

Повторный визит пациента к врачу состоялся **через 1 мес.** АД стабилизировалось на целевом уровне (125–130/80–85 мм рт. ст.), эпизодов внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД и носовых кровотечений не было. На фоне выполнения диетических

Параметр	Результат	Референсные значения*
Общий билирубин	14,7	5–20 ммоль/л
АЛТ	21	До 41 МЕ
АСТ	27	До 41 МЕ
Калий	4,6	3,5–5,1 ммоль/л
Натрий	137	136–145 ммоль/л
Общий холестерин	4,3	1,0–5,2 ммоль/л
ЛПВП-холестерин	1,02	1,0–4,7 ммоль/л
ЛПНП-холестерин	1,83	0,00–3,40 ммоль/л
Триглицериды	0,82	0,43–2,3 ммоль/л

*Следует учитывать, что представленные референсные значения разработаны для общей популяции и могут отличаться у пациентов с ССЗ.

рекомендаций зафиксировано снижение массы тела на 3 кг, окружности талии – на 2 см. Результаты контроля за терапией представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что нежелательных побочных влияний на метаболические процессы нет. Произошло значительное снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), однако целевой уровень (<1,4 ммоль/л) пока не достигнут.

Пациенту рекомендовано продолжить лечение с повторным контролем состояния через 6 мес (биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭхоКГ, дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий).

Заключение

Своевременное индивидуально подобранное лечение не-контролируемой АГ, соответствующее современным рекомендациям, привело к стабилизации состояния данного пациента. Учитывая выраженную клиническую симптоматику, развивавшуюся во время неоднократных эпизодов повышения уровня АД, обучение пациента приемам самостоятельного купирования данного состояния позволило вселить в него уверенность в возможности контроля уровня АД в случае возникновения необходимости, а также снизить тревожность в отношении развития внезапного роста уровня АД при эмоциональных нагрузках или изменении метеорологических условий. Обязательным компонентом ведения пациента с АГ являются выявление и эффективный контроль всех факторов, способствующих прогрессированию ССЗ. Возможности современных фармакологических препаратов и их комбинаций позволяют достичь основной цели лечения – улучшить прогноз жизни благодаря как удержанию значений АД на целевом уровне, так и положительному влиянию на другие факторы риска развития ССО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389 (10064): 37–55.
2. Etehad 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 (10022): 957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (4): 53–60 [Shalnova S.A., Konradi A.O., Balanova Yu.A., et al. Kakiye faktory vliayut na kontrol' ar-

- terial'noi gipertonii v Rossii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2018; 17 (4): 53–60 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60
5. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019; 59 (6): 5–11 [Erina A.M., Rotar' O.P., Solntsev V.N., et al. Epidemiologia arterial'noi gipertenzii v Rossiiskoi Federatsii – vazhnost' vybora kriteriev diagnostiki. *Kardiologija*. 2019; 59 (6): 5–11 (in Russian)].
 6. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019; 91 (1): 4–12 [Chazova I.E., Akseanova A.V., Oshepkova E.V. Clinical features of arterial hypertension in men and women (according to the National Registry of Arterial Hypertension). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2019; 91 (1): 4–12 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021
 7. Гипертонические кризы. Под ред. С.Н. Терещенко, Н.Ф. Плавунуова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013 [Tereshchenko S.N., Plavunova N.F. (ed.) Hypertensive crises. 2nd Ed. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian)].
 8. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество. 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/687> [Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. Russian Society of Cardiology. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/687> (in Russian)].
 9. Amraoui F, Van Der Hoeven NV, Van Valkengoed IG, et al. Mortality and cardiovascular risk in patients with a history of malignant hypertension: a case-control study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 122–6.
 10. Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место капотприла. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (2): 3748 [Tereshchenko S.N., Arutiunov G.P., Galiavich A.S., et al. Neotlozhnaia pomoshch' pri vnezapnom vyrazhenom individual'no-znachimom povyshenii arterial'nogo davleniia bez klinicheski iavnogo porazheniia organov-mishenei. Mesto kaptoprila. Zakliuchenie Soveta ekspertov. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (2): 3748 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3748
 11. Плавун Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., и др. Анализ повторных вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с повышением артериального давления в городе Москва. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7 (5): 358–63 [Plavunov N.F., Gaponova N.I., Kadyshchev V.A., et al. Analiz povtornykh vyzovov brigad skoroi meditsinskoi pomoshchi k patsientam s povysheniem arterial'nogo davleniia v gorode Moskva. *Arkhiv' vnutrennei meditsiny*. 2017; 7 (5): 358–63 (in Russian)].
 12. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, et al. Program Hypertensive Urgencies in the Emergency Department: Evaluating Blood Pressure Response to Rest and to Antihypertensive Drugs With Different Profiles. *J Clin Hypertension* 2008; 10 (9): 662–7.
 13. Patel KK, Young L, Howell EH, et al. Characteristics and outcomes of patients presenting with hypertensive urgency in the office setting. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 981–8.
 14. Campos CL, Herring CT, Ali AN, et al. Pharmacologic treatment of hypertensive urgency in the outpatient setting: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 539–50. DOI: 10.1007/s11606-017-4277-6
 15. al-Furaih TA, McElnay JC, Elborn JS, et al. Sublingual captopril – a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 393–8.
 16. McElnay JC, Al-Furaih TA, Hughes CM, et al. The effect of pH on the buccal and sublingual absorption of captopril. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 373–9.
 17. McElnay JC, Al-Furaih TA, Hughes CM, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of buffered sublingual captopril in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 471–6.
 18. Tschollar W, Belz GG. Sublingual captopril in hypertensive crisis. *Lancet* 1985; 2 (8445): 34–5.
 19. Reino AP, González-Juanatey JR, Velo JLF, et al. Sublingual enalapril in hypertensive crisis. A preliminary study. *An Med Interna*. 1989; 6: 421–3.
 20. Gökel Y, Satar S, Paydaş S. A Comparison of the Effectiveness of Sublingual Losartan, Sublingual Captopril and Sublingual Nifedipine in Hypertensive Urgency. *Turk J Med Sci* 1999; 29: 655–60.
 21. Gemici K, Karakoç Y, Ersoy A, et al. A Comparison of Safety and Efficacy of Sublingual Captopril with Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis. *Int J Angiol* 1999; 8 (3): 147–9.
 22. Kazerani N, Hajmoradi B, Amini A, et al. Clinical efficacy of sublingual captopril in the treatment of hypertensive urgency. *Singapore Med J*. 2009; 50 (4): 400–2.
 23. Инструкция по применению лекарственного средства для медицинского применения Капотен РУ №П013055/01 [Instruktsiia po primeneniui lekarstvennogo sredstva dlia meditsinskogo primeneniia Kapoten RU №P013055/01 (in Russian)].
 24. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Петрухина А.А. Клинико-демографические характеристики российской популяции амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью на момент включения в регистр QUALIFY для оценки соблюдения клинических рекомендаций в отношении лекарственной терапии. *Кардиология*. 2017; 57 (S2): 324–30 [Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Petrukhina A.A. Kliniko-demograficheskie kharakteristiki rossiiskoi populatsii ambulatornykh patsientov s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu na moment vklucheniia v registr QUALIFY dlia otsenki sobliudeniia klinicheskikh rekomendatsii v otnoshenii lekarstvennoi terapii. *Kardiologija*. 2017; 57 (S2): 324–30 (in Russian)].
 25. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2005; 1: 28–32 [Dzhanashia P.Kh., Poteshkina N.G. Vzaimosviaz' strukturno-funktsional'nogo i elektrofiziologicheskogo remodelirovaniia miokarda u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2005; 1: 28–32 (in Russian)].
 26. Afzal MR, Savona S, Mohamed O, et al. Hypertension and Arrhythmias. *Heart Fail Clin*. 2019; 15 (4): 543–50. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.06.011
 27. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment Al-Khatib SM elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2002; 106: 309–12.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павлова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: ptvsam63@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3301-1577

Дупляков Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова», дир. НИИ кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: duplyakov@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-6453-2976

Воронцова Софья Анатольевна – аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-2080-7613

Гусева Галина Николаевна – зав. отд-нием клинической фармакологии ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова». ORCID: 0000-0002-9577-2374

Tatiana V. Pavlova – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. E-mail: ptvsam63@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3301-1577

Dmitrii V. Duplyakov – D. Sci. (Med.), Prof., Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara State Medical University. E-mail: duplyakov@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-6453-2976

Sofia A. Vorontsova – Graduate Student, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-2080-7613

Galina N. Guseva – Head of Department of Clinical Pharmacology, Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. ORCID: 0000-0002-9577-2374

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.12.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дисфункция миокарда левого желудочка и показатели суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией со старческой астенией

Е.С. Фомина^{✉1,2}, В.С. Никифоров¹, Е.В. Фролова¹, Д.А. Решетник²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург, Россия

[✉]el.fomina@bk.ru

Аннотация

Цель. Изучить и проанализировать систолическую, диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), суточный профиль артериального давления (АД) у пациентов старше 65 лет с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия старческой астении (СА).

Материалы и методы. Обследованы 77 пациентов старше 65 лет (25 мужчин и 52 женщины) с наличием АГ, которые были разделены на две группы: с наличием СА (38 человек) и ее отсутствием (39 человек). Для выявления СА использовались валидизированный в России опросник «Возраст не помеха», тест «Встань и иди». Обследование включало эхокардиографию с тканевой доплерографией и суточное мониторирование АД.

Результаты. В обеих группах показатели систолической функции ЛЖ оставались в пределах нормальных значений, в то время как диастолическая функция была нарушена. В группе лиц без СА в 63% случаев преобладал 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ, в группе с наличием СА в 77% случаев регистрировался 2-й тип диастолической дисфункции ЛЖ с наличием повышения давления наполнения. В обеих группах регистрировалась как изолированная систолическая АГ, так и нормальные показатели систолического (САД), диастолического АД в течение суток. Систола-диастолическая АГ и гипотензия были представлены единичными случаями. При этом значимые различия ($p < 0,05$) в группах выявлены по индексу времени гипертензии (ИВГ САД в ночные часы и были выше у пациентов с наличием СА. Выявлены корреляционные связи ИВГ САД в ночные часы с индексом объема левого предсердия в группах с наличием СА (0,34; $p < 0,05$) и без СА (0,40; $p < 0,05$), а также ИВГ САД в ночные часы с максимальной скоростью регургитации на трикуспидальном клапане (0,42; $p < 0,05$) и с расчетным систолическим давлением в легочной артерии (0,41; $p < 0,05$) в группе с наличием СА.

Заключение. В группе больных АГ старше 65 лет без СА преобладают нарушения диастолической функции ЛЖ по типу замедления релаксации, тогда как в группе пациентов с наличием СА преобладает нарушение диастолической функции ЛЖ по типу псевдонормализации с повышением давления наполнения. Особенности суточного профиля АД больных АГ старше 65 лет с наличием СА являются более высокие значения ИВГ САД в ночные часы. Увеличение ИВГ САД у больных АГ старше 65 лет с наличием СА связано с увеличением объема левого предсердия, скорости трикуспидальной регургитации и систолического давления в легочной артерии. Полученные данные могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии СА на прогрессирование сердечной недостаточности у больных АГ, что требует комплексного подхода с участием гериатра при ведении таких пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, старческая астения, эхокардиография, левый желудочек, систолическая функция, диастолическая функция, суточное мониторирование, артериальное давление

Для цитирования: Фомина Е.С., Никифоров В.С., Фролова Е.В., Решетник Д.А. Дисфункция миокарда левого желудочка и показатели суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией со старческой астенией. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 80–83. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200476

Original Article

Left ventricular myocardial dysfunction and parameters of ambulatory blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension and frailty

Elena S. Fomina^{✉1,2}, Viktor S. Nikiforov¹, Elena V. Frolova¹, Dmitrii A. Reshetnik²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Nikolayevskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

[✉]el.fomina@bk.ru

Abstract

Aim. To study and analyze the systolic and diastolic left ventricle (LV) function, parameters of the ambulatory blood pressure (BP) monitoring in patients over 65 years of age with arterial hypertension, depending on the presence of frailty.

Materials and methods. We examined 77 patients over 65 years of age (25 men and 52 women) with arterial hypertension, who were divided into two groups: with the presence of frailty (38 people) and its absence (39 people). To detect frailty, we used the "Age is not a hindrance" questionnaire validated in Russia and the "Get up and go" test. The examination included echocardiography with tissue doppler and ambulatory BP monitoring.

Results. In both groups, LV systolic function remained within normal values, while diastolic function was impaired. In the group of people without frailty, type 1 of left ventricular diastolic dysfunction prevailed in 63% of cases, in the group with frailty, type 2 of left ventricular diastolic dysfunction with increased filling pressure was registered in 77% of cases. In both groups, both isolated systolic arterial hypertension and normal indicators of SBP and DBP were recorded during the day. Systolo-diastolic hypertension and hypotension have been presented by individual cases. At the same time, significant differences ($p < 0.05$) in the groups were revealed in the index of time of hypertension SBP at night and were higher in patients with frailty. Correlations were found between the time index of hypertension and SBP at night with the volume index of the left atrium in groups with frailty (0.34; $p < 0.05$) and without frailty (0.40; $p < 0.05$), as well as the time index of hypertension and SAD at night with the maximum rate of regurgitation on the tricuspid valve (0.42; $p < 0.05$) and with estimated systolic pressure in the pulmonary artery (0.41; $p < 0.05$) in the group with frailty.

Conclusion. In the group of patients with arterial hypertension older than 65 years without frailty, violations of the left ventricular diastolic function by the type of slowing relaxation predominate, while in the group of patients with senile asthenia, violation of the left ventricular diastolic function by the type of pseudonormalization with increased filling pressure prevails. Features of the ambulatory BP monitoring of patients with hypertension older than 65 years with the presence of frailty are higher values of the time index of hypertension SBP at night. An increase in the time index of hypertension and SBP in patients with hypertension older than 65 years with frailty is associated with an increase in the volume of the left atrium, the rate of tricuspid regurgitation and systolic pressure in the pulmonary artery. The obtained data may indicate an adverse effect of frailty on the progression of heart failure in patients with arterial hypertension, which requires a comprehensive approach with the participation of a geriatrician in the management of such patients.

Keywords: arterial hypertension, frailty, echocardiography, left ventricle, systolic function, diastolic function, ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure

For citation: Fomina ES, Nikiforov VS, Frolova EV, Reshetnik DA. Left ventricular myocardial dysfunction and parameters of ambulatory blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension and frailty. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 80–83. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200476

Актуальность

Во всем мире артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему занимает лидирующие позиции как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. Многочисленные клинические исследования показали значительную взаимосвязь между старением и повышением артериального давления (АД), которая с возрастом является основным немодифицируемым фактором риска развития АГ [2]. Так, с возрастом заболеваемость АГ увеличивается в 1,5–2 раза, а в группе старше 65 лет она выявляется более чем в 1/2 случаев [3]. Структурные и функциональные изменения в процессе старения и при АГ во многом похожи, патогенетически дополняя друг друга, они усиливают негативный вклад каждого из компонентов, приводя к ускорению развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности [4, 5]. Однако не столько паспортный возраст определяет в конечном итоге прогноз для жизни и здоровья. В последнее время концепция старческой астении (СА) как маркера биологического возраста приобретает большое значение в комплексной оценке факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов пожилого возраста [2]. Синдром СА представляет собой гериатрический синдром, характеризующийся возрастассоциированным снижением физиологического резерва и функций организма, нарастанием «хрупкости», зависимости от посторонней помощи [6]. Наличие СА существенно влияет на течение АГ у пожилых людей, но и сама по себе АГ может ускорить время появления СА [7].

Известно, что с увеличением возраста систолическое АД (САД) повышается, диастолическое АД (ДАД) снижается. Это приводит к увеличению пульсового АД, которое увеличивает нагрузку на левый желудочек (ЛЖ), повышая потребность миокарда в кислороде. Вероятно, эти физиологические изменения могут влиять на процесс релаксации миокарда ЛЖ, продольной систолической деформации миокарда и способствовать прогрессированию сердечной недостаточности у пожилых людей [8, 9]. В настоящее время возможности лечения АГ и сердечной недостаточности у лиц старших возрастных групп продолжают активно изучаться [10–12].

Цель исследования – проанализировать систолическую, диастолическую функцию ЛЖ, суточный профиль АД у пациентов старше 65 лет с АГ в зависимости от наличия СА.

Материалы и методы

Всего были обследованы 77 амбулаторных и стационарных пациентов старше 65 лет (средний возраст 79,5±7,5 года), из них 25 мужчин и 52 женщины, с наличием АГ II стадии. Длительность АГ составляла в среднем 17,2±12,0 года. Все па-

циенты принимали стандартную антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, тиазидные диуретики.

Обследуемые были разделены на две группы: с наличием и отсутствием СА. В группу с наличием СА были отобраны 38 человек (из них 6 мужчин и 32 женщины). Группу без СА составили 39 человек (из них 19 мужчин и 20 женщин). В качестве критериев дифференцировки групп использовались тест «Встань и иди», динамометрия, валидизированный в России опросник «Возраст не помеха», согласно Национальным клиническим рекомендациям по СА [11].

Группы были сопоставимы по индексу массы тела, степени АГ и наличию сопутствующих заболеваний. При этом среди пациентов с наличием СА преобладали женщины, и их средний возраст и продолжительность АГ были выше (табл. 1), что соответствует литературным данным [13].

Все обследуемые находились на синусовом ритме с сохранной регионарной сократимостью левого и правого желудочков. За критерии исключения были приняты наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелые клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III стадии и выше, онкологические заболевания, острые воспалительные процессы. Всем пациентам выполнялись эхокардиография (ЭхоКГ) и суточное мониторирование АД (СМАД). Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась с помощью аппарата Philips Affiniti 50 (США). При проведении ЭхоКГ использовали рекомендации EACVI и ASE 2015 г. для оценки систолической и диастолической функции ЛЖ [14]. Определяли конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ (мм), индекс КДР ЛЖ (мм/м²), конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ (мм), индекс КСР ЛЖ (мм/м²), индекс объема левого предсердия – ИОЛП (мл/м²), рассчитывали фракцию выброса ЛЖ (%) модифицированным методом Sumpson. В режиме доплеровского сканирования определяли трансмитральные скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ – E (см/с), позднего диастолического наполнения ЛЖ – A (см/с), отношение E/A, раннедиастолическую скорость движения латеральной части митрального кольца – Em латеральное (см/с), раннедиастолическую скорость движения септальной части митрального кольца – Em септальное (см/с), Em среднее (см/с), отношение E/Em среднее, время замедления – DT (мс), максимальную скорость трикуспидальной регургитации – VTRmax (см/с), максимальный систолический транстрикуспидальный градиент давления – Pmax (мм рт. ст.), расчетное систолическое давление в легочной артерии – СДЛА (мм рт. ст.). СМАД проводилось с использованием кардиореγράφатора

Таблица 1. Характеристика обследуемых

Показатель	Без СА (n=39)	Наличие СА (n=38)
Мужчины (n)	19	6
Женщины (n)	20	32
Возраст, лет	75,36±6,36	83,92±6,0**
Длительность АГ, годы	13,05±8,57	21,55±13,59**
САД офисное, мм рт. ст.	140±20	146±81
ДАД офисное, мм рт. ст.	73±7	69±36
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4±4,1	27,9±5,5
Постинфарктный кардиосклероз (n)	2	3
Сахарный диабет 2-го типа (n)	3	4
Хроническая болезнь почек (n)	4	7

Здесь и далее в табл. 2: **p<0,01 (p – уровень значимости различий между группами).

Показатель	Без СА	Наличие СА
E/A	0,8±0,4	0,8±0,5
E/Em	9,7±3,7	9,4±2,5
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	27,2±1,2	29,6±1,2**
Индекс КСР ЛЖ, мм/м ²	18,4±1,4	20,3±1,2*
ИОЛП, мл/м ²	36,3±9,9	40,5±10,1
Фракция выброса ЛЖ, %	59,7±7,7	60,1±9,2
СДЛА, мм рт. ст.	37,9±7,5	41,4±8,9
VTRmax, см/с	277,5±9,2	294,1±9,6*
Pmax, мм рт. ст.	31,4±6,7	35,1±7,2

Здесь и далее в табл. 3: * $p<0,05$ (p – уровень значимости различий между группами).

«Кардиотехника-04-АД-1» фирмы ИНКАРТ (Россия). Измерения АД проводились с интервалом в 15 мин днем и 30 мин ночью осциллографически и с использованием тонов Короткова. За ночные часы принимался промежуток времени с 23 до 7 ч. При проведении СМАД определяли средние значения САД, ДАД в дневные и ночные часы, пульсовое АД (ПАД) за сутки, утренний подъем САД, ДАД, вариабельность САД, ДАД в дневные и ночные часы (мм рт. ст.), индекс времени гипертензии (ИВГ) САД, ДАД в дневные и ночные часы, ночное снижение САД, ДАД (%) [15]. Полученные данные анализировались с применением компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и Statistica для Windows 10 (StatSoft, США). Критерием достоверности служил t -критерий Стьюдента для нормального распределения и критерий Манна–Уитни (U) для распределения, отличного от нормального при уровне значимости $p<0,05$. Корреляционная связь определялась с помощью рангового коэффициента Спирмена (R). Значимость различий фиксировалась при уровне $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования получены данные, которые могут свидетельствовать о том, что показатели систолической функции ЛЖ в обеих группах значимо не различались между собой и находились в пределах нормальных значений, тогда как параметры диастолической функции были нарушены (табл. 2).

В обследуемых группах отмечалась неоднородность диастолической дисфункции ЛЖ по степени тяжести ее проявления. Так, значимо чаще ($p<0,05$), в 63% случаев в группе без СА преобладал 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ – замедление релаксации, в группе же с наличием СА в 77% случаев регистрировался 2-й тип диастолической дисфункции ЛЖ – псевдонормальный с наличием повышения давления наполнения. Также значимое различие было выявлено в отношении показателей индекса КДР ЛЖ, индекса КСР ЛЖ и максимальной скорости трикуспидальной регургитации.

При проведении СМАД показатели САД, ДАД, ИВГ рассчитывались отдельно в дневные и ночные часы, ПАД определялось за сутки (табл. 3). Как видно из представленных данных, значимые различия ($p<0,05$) в группах выявлены по ИВГ САД в ночные часы и были выше у пациентов с наличием СА. В обеих группах регистрировалась как изолированная систолическая АГ (ИСАГ), так и нормальные показатели САД, ДАД в течение суток. Систола-диастолическая АГ и гипотензия были представлены единичными случаями. Отмечалась слабая тенденция к увеличению ИСАГ в группе с наличием СА (в группе без СА ИСАГ составляла 41%, в группе с наличием СА – 59%), что соответствует ранее установленным данным [13].

Показатель	Без СА	Наличие СА
Среднее САД, мм рт. ст.	128,1±17,5	131,7±20,3
Среднее ДАД, мм рт. ст.	66,4±8,1	64,9±11,1
ИВГ САД, %	24,5±32,1	34,2±31,2
ИВГ ДАД, %	2,9±6,1	5,6±12,8
Среднее САД, мм рт. ст.	113,8±22,6	122,7±22,0
Среднее ДАД, мм рт. ст.	55,6±9,5	56,0±10,6
ИВГ САД, %	33,0±39,4	53,7±38,8*
ИВГ ДАД, %	2,1±6,4	3,8±15,9
ПАД за сутки, мм рт. ст.	60,0±14,9	66,4±16,8

Механизмы регуляции АД сложны и многообразны. Так, в последнее время в большом количестве экспериментальных исследований на животных установлено гипотензивное влияние мелатонина. Мелатонин – гормон, который вырабатывается эпифизом, его продукция носит циркадный характер [16]. Можно предположить, что снижение функции эпифиза с возрастом влечет за собой преобладание ночной гипертензии в циркадной динамике АД [17]. С другой стороны, механизм преобладания симпатических влияний в ночные часы также вносит свой вклад в поддержание устойчивой САГ в данное время суток. Вероятно, этим можно объяснить увеличение ИВГ САД в ночные часы, которое мы получили в нашем исследовании в группе пациентов с наличием СА. Несомненно, данное предположение требует дальнейшего более детального изучения.

При проведении корреляционного анализа отмечалась умеренная положительная корреляционная связь между ИВГ САД в ночные часы и ИОЛП в группах с наличием СА (0,34; $p<0,05$) и без СА (0,40; $p<0,05$). В группе с наличием СА выявлены положительные корреляционные связи ИВГ САД в ночные часы с максимальной скоростью регургитации на трикуспидальном клапане (0,42; $p<0,05$) и с расчетным СДЛА (0,41; $p<0,05$). Выявленные взаимосвязи могут указывать на вклад длительности систолической гипертензии в ночные часы в формирование ремоделирования левого предсердия, а также косвенно свидетельствовать о влиянии ночной систолической гипертензии на увеличение давления наполнения и ухудшение диастолической функции ЛЖ [18].

Выводы

1. В группе больных АГ старше 65 лет без СА преобладают нарушения диастолической функции ЛЖ по типу замедления релаксации, тогда как в группе пациентов с наличием СА преобладает нарушение диастолической функции ЛЖ по типу псевдонормализации с повышением давления наполнения.
2. Особенности суточного профиля АД больных АГ старше 65 лет с наличием СА являются более высокие значения ИВГ САД в ночные часы.
3. Увеличение ИВГ САД у больных АГ старше 65 лет с наличием СА связано с увеличением объема левого предсердия, скорости трикуспидальной регургитации и СДЛА.
4. Полученные данные могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии СА на прогрессирование сердечной недостаточности у больных АГ, что требует комплексного подхода с участием гериатра при ведении таких пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Bilen O, Wenger NK. Hypertension management in older adults. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-1003. DOI: 10.12688/f1000research.20323.1
2. Liu P, Li Y, Zhang Y, et al. Frailty and hypertension in older adults: current understanding and future perspectives. *Hypertens Res*. 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0510-5
3. Oliveros E, Patel H, Kyung S, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol* 2020; 43 (2): 99–107. DOI: 10.1002/clc.23303
4. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontology* 2013; 14 (6): 709–17. DOI: 10.1007/s10522-013-9446-3
5. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res* 2018; 123 (7): 849–67. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378
6. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Рос. журн. гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46 [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., et al. Klinicheskie rekomendatsii "Starcheskaya asteniya". *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 1: 11–46 (in Russian).]
7. Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5 (5): 467–72. DOI: 10.1007/s12170-011-0186-0
8. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018; 12 (58): 42–72 [Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P. et al. Osobennosti diagnostiki i lecheniya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u patsientov pozhilogo vozrasta. Mnenie ekspertov Obshchestva spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti, Rossiiskoi assotsiatsii gerontologov i geriatrov i Evraziiskoi assotsiatsii terapevtov. *Kardiologiya*. 2018; 12 (58): 42–72 (in Russian)].
9. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс, 2015 [Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. Echocardiographic assessment of myocardial deformation in clinical practice. Saint Petersburg: Kul'tInformPress, 2015 (in Russian)].
10. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019; 124 (7): 1045–60. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236
11. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (1): 8–21 [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., et al. Leczenie arterial'noy gipertonii u patsientov 80 let i starshe i patsientov so starcheskoy asteniyei. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (1): 8–21 (in Russian)].
12. Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. ФАРМиндекс: Практик. 2005; 7: 21–31 [Nikiforov V.S., Svistov A.S. Sovremenne napravleniya primeneniya ingibitorov angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta v klinicheskoy praktike. *FARMindex: Praktik*. 2005; 7: 21–31 (in Russian)].
13. Липатова Т.Е., Тюльтева Л.А., Денисова Т.П., Шульпина Н.Ю. Старческая астения и артериальная гипертензия (лекция). Саратовский науч.-мед. журн. 2019; 15 (3): 757–63 [Lipatova T.E., Tyul'tyeva L.A., Denisova T.P., Shul'pina N.Yu. Starcheskaya asteniya i arterial'naya gipertenziya (lektiya). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019; 15 (3): 757–63 (in Russian)].
14. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28 (7): 727–54. DOI: 10.1016/j.echo.2015.05.002
15. Никифоров В.С., Чекина Н.М., Лунина М.Д., Утехина Г.А. Амбулаторное мониторирование артериального давления. СПб.: КультИнформПресс, 2015 [Nikiforov V.S., Chekina N.M., Lunina M.D., Utekhina G.A. Ambulatory blood pressure monitoring. Saint Petersburg: Kul'tInformPress, 2015 (in Russian)].
16. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2 т. Т. 1. СПб.: Наука, 2008 [Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. V. 1. Saint Petersburg: Nauka, 2008 (in Russian)].
17. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018; 45 (8): 755–66. DOI: 10.1111/1440-1681.12942
18. Lüers C, Trippel TD, Seeländer S, et al. Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF-A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11 (5): 303–13. DOI: 10.1016/j.jash.2017.03.006

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фомина Елена Святославовна – зав. отд-нием функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Николаевская больница», аспирант каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: el.fomina@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1747-108X

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937

Фролова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: elena.frolova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-5569-5175

Решетник Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, глав. врач СПб ГБУЗ «Николаевская больница». E-mail: b37@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0001-5924-8092

Elena S. Fomina – Head Department, Nikolaevskaja Hospital, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: el.fomina@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1747-108X

Viktor S. Nikiforov – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937

Elena V. Frolova – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: elena.frolova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-5569-5175

Dmitrii A. Reshetnik – D. Sci. (Med.), Nikolayevskaya Hospital. E-mail: b37@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0001-5924-8092

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности снижения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины (фокус на кандесартан)

А.Г. Евдокимова[✉], Р.И. Стрюк, В.В. Евдокимов, А.А. Голикова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉Aevdokimova@rambler.ru

Аннотация

Артериальная гипертензия является главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость, в том числе хроническую сердечную недостаточность, и смертность, составляя более 45%. К ведущим факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний также относят нарушение липидного и углеводного обмена. Современное лечение сердечно-сосудистых заболеваний включает назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II. В настоящей статье представлен обзор литературных данных по эффективности, профилю безопасности кандесартана, высокой приверженности данному препарату больных артериальной гипертензией, с хронической сердечной недостаточностью, нарушением углеводного и липидного обмена. Подчеркивается преимущество кандесартана в сравнении с другими представителями этой группы препаратов в профилактике развития хронической сердечной недостаточности согласно крупномасштабным международным рандомизированным исследованиям.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, инсулинорезистентность, хроническая сердечная недостаточность, кандесартан, Гипосарт

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И., Евдокимов В.В., Голикова А.А. Возможности снижения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины (фокус на кандесартан). Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 84–92. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200730

Review

Reducing the risk of chronic heart failure development in patients with arterial hypertension from the position of evidence medicine (focus on candesartan)

Anna G. Evdokimova[✉], Raisa I. Stryuk, Vladimir V. Evdokimov, Anna A. Golikova

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉Aevdokimova@rambler.ru

Abstract

Arterial hypertension is the main risk factor for the development of cardiovascular complications and makes a significant contribution to cardiovascular morbidity, including chronic heart failure, and mortality, amounting to more than 45%. The leading risk factors for the development of cardiovascular diseases also include a violation of lipid and carbohydrate metabolism. Current treatments for cardiovascular disease include the administration of angiotensin II receptor blockers. This article provides an overview of the literature data on the efficacy, safety profile of candesartan, high adherence to this drug in patients with arterial hypertension, chronic heart failure, impaired carbohydrate and lipid metabolism. The advantages of candesartan in comparison with other representatives of this group of drugs in the prevention of chronic heart failure are emphasized according to large-scale international randomized trials.

Keywords: arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, insulin resistance, chronic heart failure, candesartan, Hyposart

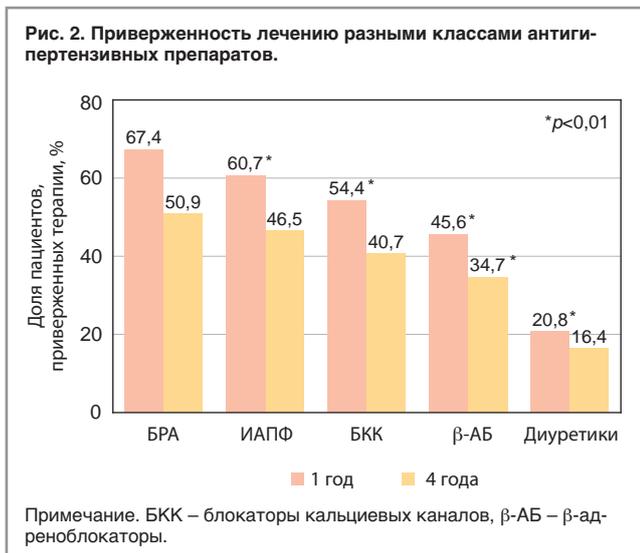
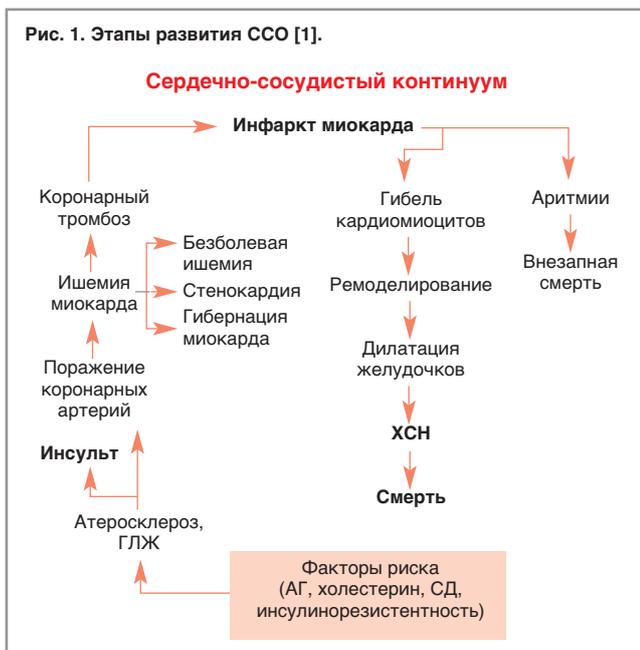
For citation: Evdokimova AG, Stryuk RI, Evdokimov VV, Golikova AA. Reducing the risk of chronic heart failure development in patients with arterial hypertension from the position of evidence medicine (focus on candesartan). Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 84–92. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200730

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чаще всего имеются такие факторы риска, как артериальная гипертензия (АГ), нарушение липидного и углеводного обмена, которые через развитие эндотелиальной дисфункции, вначале на клеточном уровне, а затем на полиорганном, приводят к формированию атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дальнейшему развитию ССЗ вплоть до терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основные этапы развития сердечно-сосудистого континуума представлены на рис. 1.

Главную роль в функционировании сердца и сосудов отводят симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системе, усиление активации которых способствует развитию большинства ССЗ. Ведущим гормоном РААС является ангиотензин (АТ) II, негативные воздействия которого реализуются через специфические ангиотензиновые рецепторы АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторы) и сопровождаются мощным вазоконстрикторным, митогенным, провоспалительным эффектами, а именно повы-

шением общего периферического сосудистого сопротивления, артериального давления (АД), эндотелина-1, альдостерона, задержкой натрия и воды, увеличением пред- и постнагрузки на сердце, пролиферацией и гипертрофией клеток миокарда и сосудистой стенки, способствует развитию процессов ремоделирования сердца с потерей функции кардиомиоцитов. Через АТ₁-рецепторы стимулируется прогрессирование атеросклероза на всех этапах его развития на фоне нарастания оксидативного стресса и снижения образования оксида азота [2, 3]. Поэтому блокада АТ₁-рецепторов патогенетически обоснована адекватным подходом к лечению ССЗ с целью устранения негативных реакций со стороны АТ II. В настоящее время имеется несколько классов препаратов, которые снижают активность РААС. Наиболее изученными, эффективными и безопасными являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов АТ II – БРА (или сартаны).

АТ II образуется не только через механизм с участием ангиотензинпревращающего фермента. Применение ИАПФ может приводить к активации альтернативных путей обра-



зования АТ II. АТ II реализует свое действие через специфические рецепторы. Наиболее изучены функции 3 типов рецепторов к АТ II (табл. 1).

АТ₁-рецепторы расположены в сосудах, гладкомышечных клетках, головном мозге, сердце, почках и коре надпочечников. БРА блокируют АТ₁-рецепторы, при этом стимулируются АТ₂-рецепторы, эффекты которых являются полезными для сердечно-сосудистой системы. Поэтому БРА – бифункциональные препараты. С одной стороны, их действие реализуется через снижение активности РААС на уровне рецепторов АТ II, образуя с АТ₁-рецепторами прочную связь с последующей медленной диссоциацией, что предупреждает развитие или ослабляет эффекты АТ II. При этом уменьшается вазоконстрикция, снижается повышен-

ное гидравлическое давление в почечных клубочках, альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1, норадреналин; при длительном применении этих препаратов ослабляются пролиферативные эффекты АТ II в отношении кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов и мезангиума. С другой стороны, косвенные механизмы действия БРА связаны со стимуляцией АТ₂-рецепторов, создаются полезные эффекты в виде артериальной вазодилатации, антипролиферации, натрийуреза, увеличении почечного кровотока. Таким образом, БРА обеспечивают полную блокаду неблагоприятных эффектов АТ II, не влияя на метаболизм кининов и не приводят к появлению кашля. Частота развития кашля в плацебо-контролируемых клинических исследованиях составляет от 1 до 4,6%. Частота других побочных эффектов, таких как ангионевротический отек, кожные проявления, не превышает 1%. БРА значительно реже вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции. Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотензия, обмороки) у антагонистов АТ₁-рецепторов менее выражен – частота гипотензии составляет менее 1%. В отличие от ИАПФ БРА не приводят к клинически значимой задержке калия и «ускользанию» эффектов. Гиперкалиемия развивается менее чем в 1,5% случаев. У этих лекарственных средств не регистрировался синдром отмены [3, 4]. БРА являются препаратами с благоприятным профилем безопасности, что определяет высокие частоту назначения и приверженность лечению (рис. 2) [5].

В настоящее время БРА являются лидерами среди основных классов антигипертензивных средств и доказали в реальной клинической практике эффективность в предотвращении ССО у больных АГ. По данным метаанализа 354 исследований (40 тыс. больных), проведенного в 2003 г., по лечению АГ препаратами различных классов с суточным мониторингом АД сартаны по средним данным приводят к наибольшему снижению среднесуточного систолического АД – САД (-10,3 мм рт. ст.) [6].

На сегодняшний день БРА приобрели самостоятельную значимость и вышли из тени ИАПФ. Теперь не надо иметь печальный анамнез по использованию ИАПФ, вызывающих мучительный сухой кашель или ангионевротический отек.

Высокая клиническая эффективность первого лекарственного средства (лозартана) в группе сартанов начиная с 1994 г. способствовала разработке новых представителей с улучшенными фармакологическими показателями. Все сартаны имеют общий механизм действия, но фармакологические свойства, различия во взаимодействии с рецепторами определяют особенности отдельных представителей и их разную клиническую эффективность.

Классификация сартанов, зарегистрированных в России, по химической структуре представлена следующим образом.

I. Гетероциклические БРА II:

1) бифениловые тетразолы:

- лозартан – 25–100 мг (150 мг – макс.) в сутки;
- кандесартан – 8–16 мг (32 мг – макс.) в сутки;
- ирбесартан – 75–150 мг (300 мг – макс.) в сутки;
- олмесартан – 10–20 мг (40 мг – макс.) в сутки.

2) небифениловые тетразолы: телмисартан – 80–160 мг (320 мг – макс.) в сутки.

Вид рецептора	Эффекты стимуляции рецептора
АТ ₁	Вазоконстрикция, пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1
АТ ₂	Вазодилатация, антипролиферация клеток, увеличение выработки оксида азота и натрийурез
АТ IV	Ингибирование активатора плазминогена-1

3) небифениловые нететразолы:

- эпросартан – 300–600 мг (900 мг – макс.) в сутки;
- азилсартан – 40–80 мг/сут.

II. Негетероциклические БРА: валсартан – 80 мг (160 мг – макс.) в сутки.

В зависимости от активности действующего вещества БРА делятся на лекарства и пролекарства (рис. 3).

Не все сартаны одинаковы по аффинности к АТ₁-рецепторам и силе связи с рецепторами; в порядке убывания их мощностей они представлены в табл. 2.

Одним из наиболее изученных представителей БРА с обширной доказательной базой является кандесартана циклосетил. Кандесартан так же, как лозартан, олмесартан, ирбесартан, относится к бифениловым производным тетразола и представляет собой высокоселективный длительно действующий блокатор АТ₁-рецепторов. При всасывании из желудочно-кишечного тракта препарат гидролизует до активного вещества кандесартана. Химическое название 1-[[[(циклоксигексилокси) карбонил] окси] этил 2-этокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил]-4-ил] метил]-1H-бензимидазол-7-карбоновой кислоты. Основные фармакологические свойства кандесартана представлены в табл. 3.

В отличие от других представителей БРА кандесартан характеризуется:

- 1) высокой селективностью к АТ₁-рецепторам, которая составляет более 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1);
- 2) прочностью связывания с АТ₁-рецепторами и непреодолимой блокадой;
- 3) медленной диссоциацией из связи.

Сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам оказывается примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита. Благодаря медленной диссоциации из связи кандесартан накапливается в среде и повторно связывается с АТ₁-рецепторами [7–9]. Особое отличие кандесартана в том, что он не только достаточно прочно связывается с АТ₁-рецепторами, но и обладает непреодолимой (необратимой) блокадой. Даже избыточная концентрация АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с указанными

Рис. 3. Классификация БРА при распределении на лекарства и пролекарства.

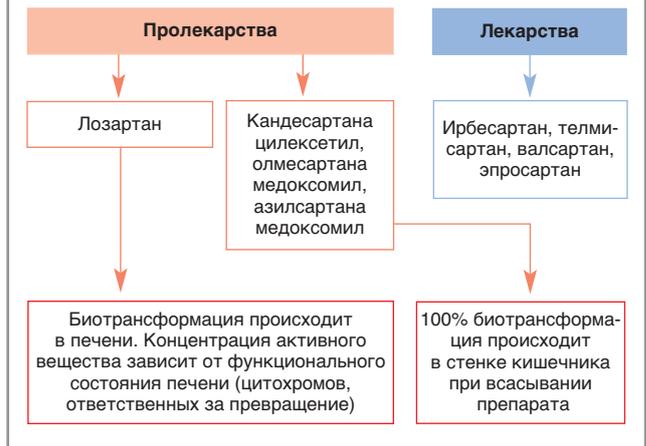
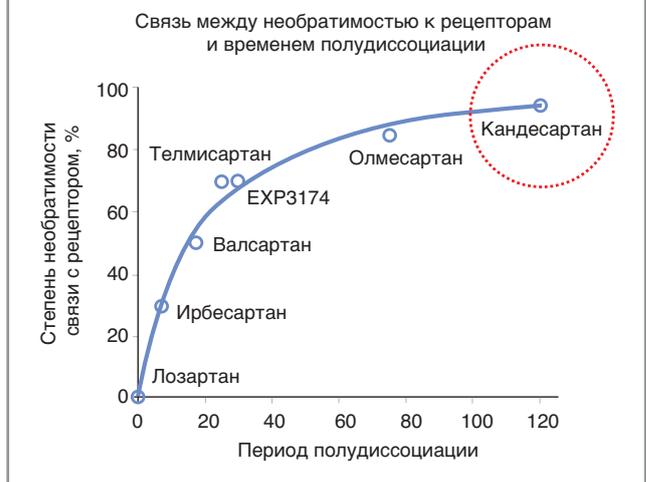


Рис. 4. Соотношение необратимости связи и периода диссоциации у сартанов.



Сила связывания молекул БРА с АТ ₁ -рецептором: чем выше значение силы связывания БРА с АТ ₁ -рецептором, тем более выраженный и длительный гипотензивный эффект оказывает БРА		
Препараты	Аффинность к рецепторам	Сила связи с рецептором
Кандесартан	8,43	10,08
Азилсартан	8,51	9,90
Олмесартан	8,17	9,90
EXP3174*	8,17	9,62
Телмисартан	8,33	9,48
Валсартан	8,46	9,26
Ирбесартан	8,72	8,52
Эпросартан	8,26	8,80
Лозартан	7,71	8,15

Порядок убывания силы связывания БРА с АТ₁-рецептором:
кандесартан > азилсартан > олмесартан > EXP3174 > телмисартан > валсартан > ирбесартан >> лозартан.

*Активный метаболит лозартана.

Характеристики	Активный метаболит	Биодоступность	Влияние приема пищи	Связывание с белками	T _{1/2}	Путь выведения, почки/желудочно-кишечный тракт	Суточная дозировка
Кандесартан	CV-11974	40%	Нет	99,8%	9,3 ч	30/70	8–16 мг

Рис. 5. Частота развития АГ у больных предгипертензией при применении кандесартана и плацебо (исследование TROPHY) [15].

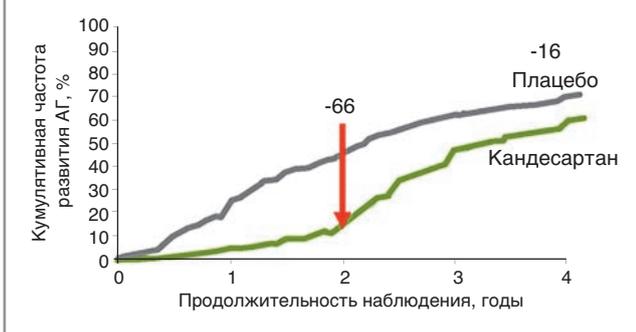
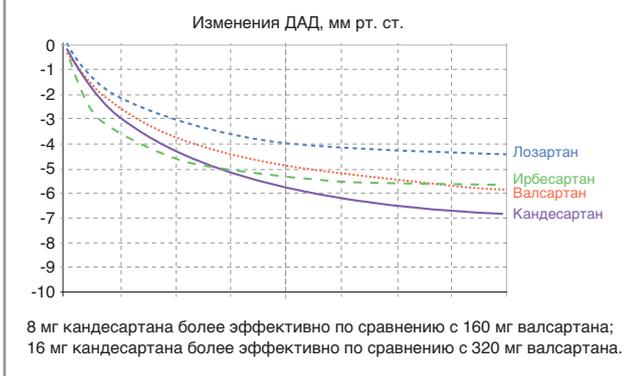


Рис. 6. Динамика ДАД на фоне приема различных дозировок БРА.



рецепторами. Данные о прочности связи с рецепторами представлены на рис. 4.

Представленные особенности кандесартана объясняют его более выраженное и длительное антигипертензивное действие, органопротективные эффекты, чем у ряда других БРА. Необходимо помнить, что рекомендуемая доза при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² составляет 4 мг. При нарушении функции печени применение кандесартана в дозе до 12 мг/сут считается относительно безопасным [8–10].

Рассмотрим наиболее значимые исследования с участием кандесартана, которые демонстрируют не только антигипертензивный эффект (АГЭ), но и кардио- и вазопротекцию, положительные антиатеросклеротические, антидиабетические эффекты, что способствует снижению риска ССО и препятствует развитию ХСН.

Кандесартан имеет обширную доказательную базу на основе более 100 проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием больных АГ и различными клиническими ситуациями [11]. Ряд метаанализов показал сравнительные АГЭ БРА. В одном из метаанализов 51 слепого двойного РКИ с участием 12 тыс. пациентов (сравнивалось 6 сартанов) показано, что наиболее выраженный АГЭ снижения АД продемонстрирует кандесартан в дозах 8–32 мг/сут: ΔСАД/диастолическое АД (ДАД) составила -14,7/-9,5 мм рт. ст. Затем проведен метаанализ 46 двойных слепых РКИ по применению 7 сартанов с участием 13 451 пациента, который также подтвердил АГЭ всех препаратов, но кандесартан в сравнении с другими БРА отличался большим снижением ΔСАД/ДАД для дозы 32 мг/сут – -12,3/7,6 мм рт. ст., 1/2 максимальной дозы – -9,95/-5,86 мм рт. ст. и 1/4 дозы – -9,93/-6,42 мм рт. ст. [11].

По результатам одного из многоцентровых исследований кандесартан в дозе 8 мг/сут, назначаемый после отмены лозартана, валсартана, телмисартана или олмесартана в среднетерапевтических дозах, способствовал дополнительному снижению утреннего АД на 10,1/4,4 мм рт. ст., офисного АД на 13,1/6,2 мм рт. ст. На фоне приема кандесартана у 42%

больных достигнута нормализация утреннего АД, у 64,3% – офисного АД [12].

Применение кандесартана у больных с высоким нормальным АД – предгипертензией

По классификации уровней АД САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 85–89 мм рт. ст. относят к высокому нормальному давлению или предгипертензии. Установлено, что наибольшая связь с сердечно-сосудистой смертностью отмечается уже при высоком нормальном АД по сравнению с оптимальным АД < 120/80 мм рт. ст. [13].

В исследовании TROPHY доказана эффективность кандесартана в профилактике АГ с участием 772 пациентов с предгипертензией. Продолжительность исследования составила 2 года, затем в течение еще 2 лет наблюдали за пациентами без применения препарата. К завершению периода активного лечения риск развития АГ являлся на 66,3% ниже на фоне приема кандесартана. Различия в риске развития АГ между группами кандесартана и плацебо носили достоверный характер и сохранялись к 4-му году наблюдения. АГ развилась у 208 больных из группы кандесартана и у 240 – из группы плацебо. Риск развития АГ был ниже на 15,6% ($p=0,007$) в группе кандесартана (рис. 5). Исследование TROPHY убедительно доказало важнейшую роль РААС в становлении порочного круга патологических процессов, приводящих к развитию стойкой АГ, и кандесартан показал эффективность в профилактике развития АГ, а значит, развития ССО у больных предгипертензией [14].

Применение кандесартана при АГ

По данным журнала Lancet (2017 г.), во всем мире 9,4 млн смертей в год обусловлены повышением АД. Распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44% в репрезентативной выборке 25–65 лет. В старших возрастных группах встречаемость АГ значимо увеличивается до 65–70%. До наступления времени остается низкой приверженность проводимой антигипертензивной терапии (АГТ), и только 25% больных в ходе лечения достигают целевых значений [13, 16].

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ, 2019) БРА относятся к 5 основным классам АГТ. Лечение больных АГ направлено на достижение целевых уровней АД, предупреждение или уменьшение выраженности поражения органов-мишеней, снижение риска ССО, в том числе и ХСН [12]. АГЭ БРА в среднем составляет 65–70% и не зависит от активности РААС, пола, возраста пациента. Кроме того, у БРА отсутствует феномен «ускользания» АГЭ. Высокий АГЭ и хорошо изученный профиль безопасности БРА объясняют приверженность пациентов лечению. Все это имеет большое практическое значение при выборе АГТ в реальной клинической практике [13].

АГЭ кандесартана имеет достаточную доказательную базу, основанную на результатах крупных РКИ. Применение кандесартана в дозе от 4 до 32 мг/сут в виде монотерапии достоверно снижает САД на 6–17 мм рт. ст., ДАД – 4–10 мм рт. ст. Благодаря высокой селективности и низкой степени диссоциации с АТ₁-рецепторами кандесартан обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении суток. Действие препарата сохраняется даже при пропуске приема очередной дозы. В одном из исследований с участием 312 больных АГ кандесартан назначался в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и сочетании с 12,5 мг гидрохлоротиазида (ГХТ). Продemonстрировано, что 48-часовой пропуск приема лекарства по данным суточного мониторирования АД не приводил к значимым повышениям АД [17]. Действие кандесартана не зависит от пола, возраста, наличия сахарного диабета (СД), ожирения. Препарат имеет достаточную продолжительность действия более 36 ч, высокий профиль безопасности, хорошо переносится, частота развития побочных эффектов

сопоставима с группой плацебо, и с увеличением его дозировки частота побочных эффектов не нарастает. Препарат одинаково хорошо переносится мужчинами и женщинами, пожилыми и молодыми пациентами. В ряде исследований кандесартан показал более выраженный АГЭ по сравнению с лозартаном, валсартаном, ирбесартаном (рис. 6) [18, 19].

Значимо выраженный АГЭ кандесартана продемонстрирован в открытом исследовании ACTION с участием 6455 пациентов с изолированной систолической АГ, где препарат назначался дополнительно к уже проводимому лечению. В группе монотерапии кандесартан снижал АД на 17,0/4,4 мм рт. ст. Добавление препарата к проводимой терапии приводило к дополнительному снижению АД независимо от того, какой препарат пациент получал исходно. При добавлении к диуретику кандесартан способствовал дальнейшему снижению АД на 17,7/5,1 мм рт. ст., к β -адреноблокатору – на 14,0/4,8 мм рт. ст., ИАПФ – на 13,4/4,3 мм рт. ст., α -адреноблокатору – на 11,6/4,5 мм рт. ст. [20]. В открытом исследовании у больных с повышенным АД (более 135/85 мм рт. ст.) в утренние часы кандесартан лучше, чем амлодипин и другие БРА, предотвращал раннее утреннее повышение АД. При лечении кандесартаном отмечалась тенденция к уменьшению частоты сердечных сокращений [21].

В исследовании J-TOP 450 больных рандомизировали для лечения кандесартаном с утренним и вечерним режимом приема. К завершению наблюдения при вечернем приеме кандесартана более значимо снижалось АД у больных утренней АГ и уменьшалась выраженность протеинурии на 45,7% [22].

В исследовании SCOPE с участием 4937 пожилых больных в возрасте 70–89 лет с АД 160–179/90–99 мм рт. ст. в 12 странах (срок наблюдения 3–5 лет) кандесартан достоверно снизил риск развития нефатальных инсультов на 28% ($p=0,041$), на 20% ($p=0,083$) – риск возникновения новых случаев СД, отмечена тенденция к уменьшению частоты основных ССО на 11% ($p=0,19$). На фоне эффективного снижения АД отмечалось сохранение когнитивных функций. В подгруппе пациентов с изолированной систолической АГ, принимавших кандесартан, риск развития смертельных и несмертельных инсультов ниже на 42% с ($p=0,050$). Результаты исследования SCOPE подтвердили успешный контроль АГ и ССО в пожилом возрасте. В группе больных, не получавших исходной АГТ, эффективность кандесартана была выше – отмечалось достоверное снижение риска всех ССО, сердечно-сосудистой и общей смертности [23–25].

В лечении больных АГ весьма важным являются не только достижение целевых значений АД, но и защита органов-мишеней. Установлено, что развитие ГЛЖ при АГ способствует развитию фиброза, жесткости миокарда, сосудистой стенки и считается весьма значимым фактором риска ухудшения прогноза больных, увеличивая развитие инсульта в 3 раза, инфаркта миокарда в 2 раза и риск развития ХСН в 4 раза [26].

В ряде исследований изучались кардиопротективные свойства кандесартана (CATCH, CASE-J, SARA и др.), которые показали его способность уменьшать риск развития ХСН у больных АГ и ГЛЖ.

Так, в проспективном многоцентровом исследовании CATCH сравнивалась эффективность кандесартана у больных АГ 1–2-й степени с признаками ГЛЖ в дозе 8–16 мг/сут и эналаприла в дозе 10–20 мг/сут, при необходимости добавляли ГХТ 12,5–25 мг/сут. Через 48 нед кандесартан в большей степени вызывал регресс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии. АГЭ кандесартана превосходил комбинацию эналаприла с ГХТ, вызывал регрессию ГЛЖ в большей степени, лучше переносился, не вызывая развития кашля [27].

В другом японском исследовании CASE-J осуществлялось сравнение кандесартана с амлодипином у больных АГ вы-

сокого риска по влиянию на регресс ГЛЖ. Кандесартан приводил к достоверному более выраженному уменьшению массы миокарда ЛЖ. В этом же исследовании количество новых случаев СД достоверно меньше на 36% ($p=0,03$) на приеме кандесартана. Дальнейшее применение препарата сохраняло свои положительные эффекты по контролю АД в течение 3 лет при достоверном снижении риска развития СД на 29% [28]. Последующий анализ показал, что этот эффект наиболее выражен у лиц с ожирением (снижение риска на 62%). Кроме того, терапия кандесартаном привела к кардиопротективному действию, снижению дисперсии интервала QT [29].

В исследовании SARA также подтверждена кардиопротективная эффективность кандесартана по уменьшению выраженности ГЛЖ у больных АГ и метаболическим синдромом по электрокардиографическим признакам [30]. Эффективность кандесартана по регрессу ГЛЖ обусловлена за счет нейтрализации сильной активности РААС благодаря высокой липофильности и прочной связи с AT_1 -рецепторами. При этом реализуются позитивные антипролиферативные действия на миоциты и матрикс, антиапоптотическое действие через стимуляцию AT_2 -рецепторов, уменьшаются образование альдостерона, синтез коллагена, жесткость сердечной мышцы и сосудов, улучшается функция эндотелия и показатели воспаления HMW-ADL (повышение органопротективного высокомолекулярного адипонектина), и снижается PAI-1 (ингибитор активности плазминогена-1), что доказывает кардиопротективный эффект кандесартана [31].

АГЭ, метаболическая нейтральность и антидиабетический эффект кандесартана продемонстрированы в исследованиях ALPINE, SCOPE, HJ-CREATE [23–25, 32–35].

Известно, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ составляет около 80% и данная коморбидная патология значимо увеличивает риск развития ХСН. Так, в многоцентровом контролируемом исследовании HJ-CREATE, проведенном под эгидой японского института сердца, с участием 2049 больных с ангиографически доказанной ИБС и АГ $\geq 140/90$ мм рт. ст., срок проведения 4,2 года, выполнялось сравнение кандесартана ($n=1024$) и другой АГТ, в том числе ИАПФ ($n=1025$). Никаких существенных отличий не выявлено по развитию ССО. Однако применение кандесартана с амлодипином снижало риск ССО на 38% и являлось более эффективным, чем комбинация кандесартана с другими антагонистами кальция [32, 33].

Кроме того, новые случаи СД в группе кандесартана регистрировались достоверно реже, чем в группе сравнения (1,1 и 2,9%; $p=0,027$), относительный риск развития СД 2-го типа уменьшился на 63%, а у больных со СКФ < 60 мл/мин препарат достоверно эффективнее предупреждал ССО и смертность по сравнению с другой терапией.

При кратком анализе указанных исследований по применению кандесартана обращают на себя внимание его антидиабетические свойства. Нормализация углеводного обмена у больных АГ и с другими ССЗ играет значимую роль в прогнозе развития ХСН.

БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В эксперименте показано, что они могут повышать чувствительность периферических тканей к инсулину за счет стимуляции ядерных пероксисомных пролифераторактивируемых рецепторов (PPAR) клеток жировой, мышечной ткани, гепатоцитов. Этот эффект сопоставим с действием гипогликемических пероральных препаратов. Стимуляция PPAR связана с гиполипидемическим действием БРА (снижается уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, повышаются липопротеиды высокой плотности) [35]. В 2003 г. G. Grassi и соавт. в исследовании CROSS продемонстрировали, что при применении кандесартана при АГ в дозировке 8 мг повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Также полу-

чено положительное влияние на симпатoadреналовую систему: снижение норадреналина и адреналина в сочетании со снижением симпатической активности нервов, иннервирующих мышцы [36].

Антиатеросклеротический эффект кандесартана подтвержден в работе Т. Suzuki и соавт. (2011 г.) в клинической практике у больных ИБС при 2-летнем применении аторвастатина с кандесартаном. В конце исследования площадь поражения коронарных артерий и нисходящего отдела аорты по данным компьютерной томографии достоверно увеличилась на аторвастатине в отличие от больных, принимавших аторвастатин с кандесартаном [37]. Этот удивительный результат позволяет сделать вывод, что при ИБС, в том числе и при сочетании с АГ, комбинированная терапия кандесартаном и аторвастатином является более эффективной в плане прогноза развития ССО, в том числе и ХСН.

Таким образом, кандесартан обладает доказанным АГЭ в дозах от 4 до 32 мг однократно в сутки. Его АГЭ повышается при использовании в составе комбинированной терапии. Кандесартан способствует не только профилактике прогрессирования АГ, но и кардиопротективным действиям, значимо уменьшает ГЛЖ, является метаболически нейтральными, антиатеросклеротическим и антидиабетическим препаратом с отличной переносимостью.

В последние годы в клинической практике имеется большое количество доказательств того, что приверженность АГТ, липид-, сахароснижающей и другим видам терапии, способствующей уменьшению развития сердечно-сосудистых рисков, настолько низка, что это не позволяет контролировать развитие ССЗ в популяции в целом [2–4, 6]. Также доказано, что сложные методы лечения, основанные на приеме нескольких препаратов, плохо влияют на приверженность. Данная ситуация во многом может быть решена при приеме кандесартана, который позволяет предотвратить развитие нейрогормональных процессов, создающих патофизиологическую основу для прогрессирования АГ, атеросклероза, нарушения углеводного обмена, ГЛЖ и развития ХСН. Нарботанная солидная доказательная база позволяет называть кандесартан, как тот препарат – «многостаночник», доказавший свою эффективность при АГ и других клинических ситуациях.

Имеются ли прямые доказательства по снижению риска развития ХСН у больных АГ?

ХСН является грозным осложнением и ведущей причиной смертности от ССЗ. Распространенность ХСН постепенно увеличивается во всем мире. В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса составляет 7% случаев, из них у 56,8% имеется сохранная сократимость миокарда (фракция выброса – ФВ ЛЖ \geq 50%).

Основными причинами развития ХСН в РФ являются АГ (95,5% случаев), ИБС (69,7%), инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (15,3%), СД (15,9%) и др. [38]. Высокая частота повторных госпитализаций, необходимость большого объема лекарственных средств, хирургических способов лечения, инвалидизация больных создают значимое социально-экономическое бремя. Все это говорит о том, что необходимо оптимизировать терапию главных факторов риска, способствующих развитию ХСН, в частности АГ. В реальной клинической практике врачу приходится выбирать конкретного представителя из группы сартанов с целью не только достигнуть целевых значений АД, но и замедлить прогрессирование ССЗ, уменьшить риск развития ХСН у больных АГ. Поэтому результаты сравнительных исследований различных БРА с участием кандесартана представляются весьма важными.

В связи с изложенным представляет определенный интерес Шведский национальный регистр, включающий 14 100 больных АГ без ССО, длительность наблюдения

9 лет (1999–2007 гг.), в котором принимали участие 7329 больных, получавших кандесартан, и 6771 – лозартан (исследование REAL-LIFE). Первичным комбинированным исходом считали ССЗ (ХСН, ИБС, аритмии, заболевание периферических артерий, инфаркт миокарда, инсульт) и реваскуляризации. АГЭ препаратов оказался сопоставимым. Однако больные из группы лозартана достоверно чаще (в 31,4% случаев) прекращали лечение (в группе кандесартана – 27,5%; $p < 0,0001$), переводились на прием другого препарата, влияющего на РААС, по сравнению с больными из группы кандесартана (13,9% против 10,8%; $p < 0,0001$). К завершению исследования в группе кандесартана по сравнению с лозартаном отмечено высокодостоверное снижение не только риска развития сердечно-сосудистых событий на 14% (относительный риск 0,86; $p = 0,0002$), но и риска развития ХСН – на 36% (0,64; $p = 0,0004$); рис. 7, сердечной аритмии – на 20% (0,80; $p = 0,033$), мерцательной аритмии – на 23% (0,77; $p = 0,017$) и заболеваний периферических артерий – на 38,8% (0,61; $p = 0,014$). Исследование убедительно демонстрирует положительные эффекты кандесартана по снижению риска ССО, в том числе и по развитию ХСН у больных АГ [39].

Эффективность кандесартана при ХСН

На сегодняшний день только 3 представителя БРА – лозартан, кандесартан, валсартан – относятся к основной группе препаратов для лечения больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ < 40%. Указанные сартаны действительно уменьшают сердечно-сосудистую смертность и число госпитализаций у больных ХСН на фоне сниженной ФВ ЛЖ, и эти показатели сопоставимы с показателями на терапии ИАПФ. Преимуществами БРА являются хорошая переносимость и возможность применения с исходно сниженной СКФ без коррекции дозы. Однако лозартан и валсартан оказались неэффективными у больных с сохранной ФВ ЛЖ, и только кандесартан уменьшил число госпитализаций по поводу ХСН [38].

Шведский регистр ХСН (2000–2009 гг.) явился первым крупным исследованием, целью которого стало определение влияния кандесартана и лозартана на показатели смертности у больных с ХСН. В исследовании приняли участие 5139 больных с ХСН, из них 2639 – получали кандесартан, а 2500 – лозартан. Наблюдение продолжалось 5 лет с контролем показателей смертности через 1 и 5 лет. Результаты исследования показали, что через 1 год выживших на кандесартане – 90%, на лозартане – 83%; через 5 лет: на кандесартане – 61%, лозартане – 44%. При многофакторном анализе отношение рисков смерти в группе кандесартана было на 43% ниже, чем в группе лозартана. Таким образом, применение кандесартана по сравнению с лозартаном у больных с ХСН связано с более низкой смертностью [39].

Доказательная база у больных с ХСН позволила экспертам сделать заключение, что «...кандесартан на сегодня – это наиболее обоснованный выбор у больных с ХСН, если говорить о всем классе сартанов...» [40].

Главной доказательной базой эффективного и безопасного применения кандесартана при ХСН являются результаты 3 независимых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, вошедших в программу SHARM, с участием 7601 больного (3803 – с кандесартаном, 3796 – с плацебо) [41]. Исследование SHARM-Alternative включало пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤ 40%), которые не переносили ИАПФ. В SHARM-Added оценивали пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 40%), уже получающих адекватные дозы ИАПФ. В SHARM-Preserved наблюдались пациенты с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ≥ 40%), не получающие ИАПФ, но имеющие симптомы ХСН. Во всех исследованиях в дополнение к обычной терапии больным назначали кандесартан в дозе 4–32 мг/сут или плацебо. Критерием оценки результатов исследования являлись показатели

Рис. 7. Влияние кандесартана на риск развития ХСН у больных АГ (по сравнению с лозартаном) в исследовании REAL-LIFE.

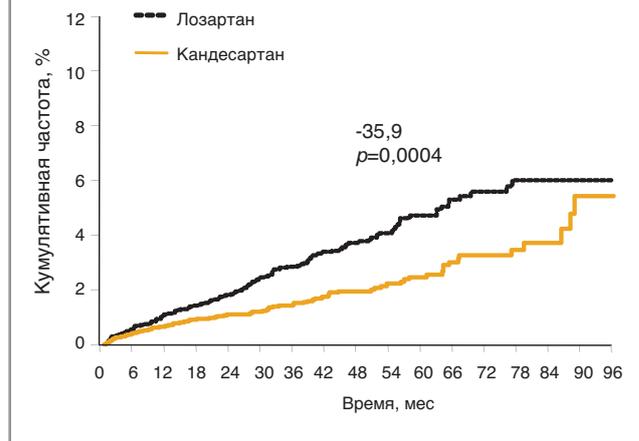
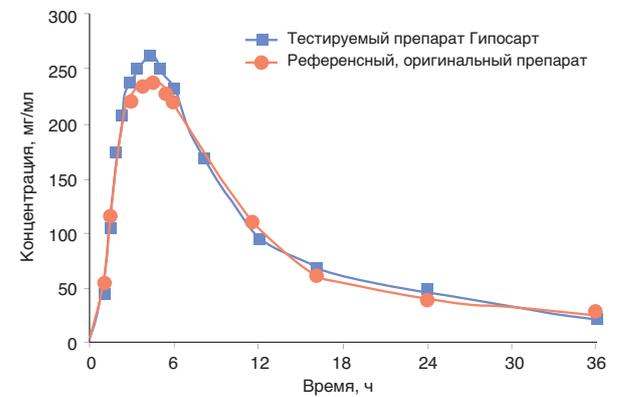


Рис. 8. Динамика концентрации препарата Гипосарт в дозировке 32 мг и оригинального препарата в дозировке 32 мг после однократного приема.



Примечание. Профиль «концентрация в плазме – время» кандесартана у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения продемонстрирован в виде графиков средних значений (линейная шкала).

общей смертности, комбинированный показатель смертности от ССЗ и частота госпитализаций по поводу декомпенсации симптомов ХСН. Итоги исследования SHARM продемонстрировали, что кандесартан достоверно снижает смертность от ССЗ у больных с ХСН, а также уменьшает частоту госпитализаций. В частности, в исследовании SHARM-Alternative кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки, т.е. смерти и госпитализаций, на 23%. Препарат эффективен у пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ в отличие от лозартана и валсартана [41–43].

При применении кандесартана у больных с ХСН рекомендуется учитывать индивидуальные особенности пациента: массу тела, СКФ, наличие СД и более индивидуальный подход к дозировке препарата, начиная с 4 мг с постепенным увеличением дозы до клинически эффективной с медленными этапами титрования (максимально до 32 мг/сут) [44].

По заключению Управления по контролю за продуктами и лекарствами в США (FDA), потенциальное превосходство в классе БРА при ХСН имеют кандесартан и валсартан по молекулярному влиянию на выработку альдостерона и уровень циркулирующего альдостерона, обеспечивая снижение активации фибробластов. Более конкретные механизмы в формировании фиброза сосудов и миокарда нуждаются в дополнительных исследованиях [45].

Таким образом, кандесартан является препаратом с уникальными фармакологическими свойствами, высоким про-

филем безопасности и отличной переносимостью, доказавшим свою антигипертензивную и органопротективную эффективность, которая приводит к снижению риска ССО у пациентов с предгипертензией, АГ, АГ и ИБС, АГ и СД, хронической болезнью почек; оказывающим влияние на снижение риска развития ХСН, прогноз и частоту госпитализаций у больных с ХСН. Высокая степень селективности в отношении АТ II рецепторов I-го типа, хорошая биодоступность, длительность АГЭ определяют большую клиническую эффективность кандесартана среди других представителей БРА.

В нашей стране зарегистрирован качественный генерик кандесартана под названием Гипосарт («Польфарма» АО, Польша), отвечающий высоким стандартам качества соответствующей производственной практики (GMP) и FDA. Биоэквивалентность препарата Гипосарт оригинальному кандесартану доказана в исследовании с участием здоровых добровольцев (рис. 8). Наличие на фармацевтическом рынке РФ препарата Гипосарт, доступного по цене, позволяет оказывать высокоэффективную терапию для улучшения прогноза и качества жизни у больных АГ, ХСН и коморбидными состояниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Chrysant SG. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. *Hippokratia* 2011; 15 (1): 7–11. PMID: 21607028
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и группа исследователей. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 19–25 [Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B., et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 19–25 (in Russian)].
- Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 13–8 [Morozova T.E. Sartans in the treatment of high-risk arterial hypertension patients: possibilities of candesartan. *Systemic Hypertension*. 2013; 2: 13–8 (in Russian)].
- Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Антагонисты рецепторов ангиотензина II при лечении кардиоваскулярных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 96–101 [Andrushchishina T.B., Morozova T.E. Antagonisty retseptorov angiotenzina II pri lechenii kardiovaskuliarnykh zabolevaniy. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 96–101 (in Russian)].
- Conlin PR, Gerth WC, Fox J, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23: 1999–2010.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–31.
- Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303–10 [Giliarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Dokazatel'naya istoriya kandesartana: proshloe, budushchee i nastoyashche. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2015; 16 (5): 303–10 (in Russian)].
- Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18): 114–26 [Sirenko Yu.N., Donchenko N.V. Mesto kandesartana v sovremennoy terapii serdechno-sosudistykh zabolevaniy: obzordokazatel'stv. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011; 4 (18): 114–26 (in Russian)].
- Gleiter CH, Mörke KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (1): 7–17.
- Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., и др. Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в клинической практике. *Терапия*. 2017; 6: 29–38 [Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V., et al. Osobennosti primeneniya blokatorov angiotenzinovykh retseptorov v klinicheskoy praktike. *Terapiya*. 2017; 6: 29–38 (in Russian)].
- Леонова М.В. Сартаны в лечении артериальной гипертонии: преимущества кандесартана. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 25–30 [Leonova M.V. Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 25–30 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190280
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31 [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian)].
- Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685–97.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension. Design and 2-Year Progress Report. *Hypertension*. 2004; 44: 146–51. DOI: 10.1161/01.HYP.0000130174.70055.ca
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14 [Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A., et al. Arterial'naia gipertoniia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (4): 4–14 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- 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. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13.
- Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press* 2002; 11: 293–301.
- Di Z, Hui L, Dong P. A Meta-analysis of antihypertensive effects of telmisartan versus candesartan in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2019; 41 (1): 75–9. DOI: 10.1080/10641963/2018.1445750
- Weir MR, Weber MA, Neutel JM, et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: clinical experience trial. ACTION study investigators. *Am J Hypertens* 2001; 14 (6): 567–72.
- 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 Press* 2013; 22 (1): 29–37.
- Kario K, Hoshida S, Shimizu M, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010; 28 (7): 1574–83.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 875–86.
- Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70 (19 Pt 2): 1858–66.
- Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44.
- Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., и др. Особенности применения блокаторов РААС у больных с АГ и метаболическими нарушениями. *Терапия*. 2018; 4: 44–50 [Kovalenko E.V., Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., et al. Osobennosti primeneniya blokatorov RAAS u bolnykh s AG i metabolicheskimi narusheniyami. *Terapiya*. 2018; 4: 44–50 (in Russian)].
- Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
- Ogihara T, Ueshima K, Nakao K, et al. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-JEX). *Hypertens Res* 2011; 34 (12): 1295–301.
- Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H, et al. Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20 (1): 12–9.
- Escobar C, Barrios V, Calderon A, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 208–14.
- Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T, et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 118–23.
- Koyanagi R, Hagiwara N, Yamaguchi J, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HIJ-CREATE study. *J Cardiol* 2013; 62 (4): 217–23.
- Tanaka K, Jujo R, Yamaguchi J, et al. Optimal Blood Pressure in Patients with Coronary Artery Disease: HIJ-CREATE Substudy. *Am J Med Sci* 2019; 358 (3): 219–26.
- Kikuchi N, Arashi H, Yamaguchi J, et al. Impact of age clinical outcomes of antihypertensive therapy in patients with hypertension and coronary artery disease: A sub-analysis of the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease. *J Clin Hypertens* 2020; 00: 1–10. DOI: 10.1111/jch.13891
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 421 (8): 1563–74.

36. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROOS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
37. Suzuki T, Nozawa T, Fuyii N, et al. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 352–35.
38. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Е., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40 [Mareev V.I., Fomin I.V., Ageev F.E., et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdechnaja nedostatochnost’ (KhSN). Serdechnaja nedostatochnost’. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian)].
39. Russell D, St Milhammar J, Bodegard J, et al. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (3): 189–97 (REAL-LIFE).
40. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-й пересмотр. М.: Меди-Экспо, 2009; с. 137 [National clinical guidelines of the Russian Scientific Society of Cardiologists. Ed. by R.G. Oganov. 2nd revision. Moscow: Medi-Expo, 2009; p. 137 (in Russian)].
41. Lund LH, Claggett B, Jiankang L, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: Characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Failure* 2018; 20: 1230–9. DOI: 10.1002/ehf.1149
42. Lund LH. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction: Lessons from CHARM. *Cardiac Failure Rev.* 2018; 4 (2): 70–2. DOI: 10.15420/cfr2018/11/2
43. Granger CB. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
44. Kassem J, Sanche S, Li J, et al. Population Pharmacokinetics of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure. *Clin Trans Sci* 2020; 0: 1–10. DOI: 10.1111/cts.12842
45. Markan U, Pasupuleti S, Celina M, et al. The place of ARBs in Heart failure therapy: is aldosterone suppression the key? *Ther Advanc Cardiovasc Dis* 2019; 13: 1–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Голикова Анна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Anna G. Evdokimova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Raisa I. Stryuk – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Vladimir V. Evdokimov – Cand. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Anna A. Golikova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Мультисистемный эффект цитопротекции

В.Н. Ларина[✉]

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

Аннотация

В статье обсуждаются антиишемические и плейотропные эффекты лекарственного препарата из группы миокардиальных цитопротекторов – триметазида. В настоящее время триметазидин рекомендован специалистами научных медицинских сообществ в качестве эффективного антиангинального препарата для лечения пациентов разного возраста с диагнозом «стабильная стенокардия». Триметазидин, обратимый конкурентный ингибитор 3-кетоацил-кофермента А тиолазы, имеет хороший профиль безопасности и переносимости, улучшает физическую работоспособность у пациентов со стабильной стенокардией и ишемической кардиомиопатией и рассматривается в качестве средства, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии, оптимизирующего использование кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления свободных жирных кислот. Результаты исследования VASCO-angina позволяют рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Исследование КАРДИОКАНОН подтвердило клиническую эквивалентность оригинального и воспроизводимого препарата триметазидин – Депренорм® МВ (производитель ЗАО «Канон-фарма продакшн», Россия) при вторичной профилактике ишемической болезни сердца и ее осложнений. Плейотропные эффекты: антиатеросклеротический, противовоспалительный, нефропротективный, нейропротективный – позволяют расширить применение триметазида в клинической практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, метаболизм, ишемия, триметазидин

Для цитирования: Ларина В.Н. Мультисистемный эффект цитопротекции. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 93–98. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200732

Review

Multisystem effect of cytoprotection

Vera N. Larina[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉larinav@mail.ru

The anti-ischemic and pleiotropic effects of a drug from the group of myocardial cytoprotectors – trimetazidine are discussed in the article. Currently, trimetazidine is recommended by experts of the scientific medical community as an effective antianginal drug for the treatment of patients of different ages diagnosed with stable angina. Trimetazidine, a reversible competitive inhibitor of 3-ketoacyl coenzyme A thiolase, has a good safety and tolerability profile, improves physical performance in patients with stable angina pectoris and ischemic cardiomyopathy, and is considered as an agent that affects the energy metabolism of cells under conditions of ischemia, optimizing the use of oxygen myocardium due to increased aerobic glycolysis and a decrease in the intensity of oxidation of free fatty acids. The results of the VASCO-angina study allow us to consider a daily dose of trimetazidine 70 mg as a standard therapeutic dose in the treatment of patients with coronary artery disease. The KARDIOKANON study confirmed the clinical equivalence of the original and reproducible drug trimetazidine – Deprenorm® SR (manufactured by Canonpharm Production, Russia) in the secondary prevention of coronary artery disease and its complications. Pleiotropic effects: anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, nephroprotective, neuroprotective, allow expanding the use of trimetazidine in clinical practice.

Keywords: coronary artery disease, angina pectoris, metabolism, ischemia, trimetazidine

For citation: Larina VN. Multisystem effect of cytoprotection. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 93–98. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200732

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой поражение миокарда в результате нарушения кровотока по коронарным артериям из-за органических и функциональных изменений (спазм и внутрисосудистый тромбоз) [1].

Согласно рекомендациям Российского общества патологоанатомов, ИБС (или коронарная болезнь сердца) – групповое (родовое) понятие, включающее патологические процессы (нозологические формы), возникающие вследствие острой или хронической ишемии миокарда, обусловленной спазмом, сужением или обструкцией коронарных артерий при их атеросклерозе [2]. Таким образом, понятие ИБС объединяет разные заболевания с общим признаком – наличием ишемии миокарда, которая возникает при несоответствии между количеством доставленной оксигенированной крови и потребностью в ней сердечной мышцы.

Термин «хронические коронарные синдромы», предложенный экспертами Европейского общества кардиологов (ESC) в 2019 г., отражает динамический, прогрессирующий характер течения стабильной коронарной болезни сердца, выражающийся в накоплении структурных и функциональных изменений коронарного кровообращения и возможности его изменения (стабилизация заболевания или регрессия) с помощью образа жизни, фармакотерапии, реваскуляризации [3].

Введение нового термина было направлено на выделение разных вариантов сценариев с целью упрощения ведения пациентов в пределах одного заболевания на различных его

стадиях. В отечественных клинических рекомендациях по стабильной ИБС от 2020 г. предпочтение отдается прежней терминологии и классификации [1].

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности острые и хронические коронарные синдромы, находятся на лидирующих позициях среди летальности населения в мире. Безусловно, меры вторичной и третичной профилактики вносят существенный вклад в улучшение прогноза при данных патологических состояниях [4].

Механизмы развития ишемии миокарда

Ишемия миокарда является многофакторным процессом и, как сказано выше, может иметь как структурный, так и функциональный характер (см. таблицу).

Кроме того, следует учитывать вклад в повышение риска развития ишемии нарушений метаболизма, системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, нарушений функции тромбоцитов и коагуляции (см. рисунок) [5].

Понимание механизмов развития ишемии позволяет врачу определить верную тактику ведения пациента и сделать верный выбор в отношении немедикаментозной и медикаментозной терапии.

Принципы лечения пациентов со стабильным течением ИБС

Основные принципы лечения пациентов со стабильным течением ИБС включают изменение образа жизни, коррекцию факторов риска при их наличии, антиангинальную ме-

Механизмы развития ишемии миокарда		
Уровень поражения	Механизмы поражения	
	Структурные	Функциональные
Эпикардальные артерии	Атеросклеротическая болезнь: • Локальная обструкция • Диффузный атеросклероз Мышечный мостик	Эпикардальный вазоспазм
Микрососудистое русло	Микрососудистая дисфункция: • Ремоделирование • Рарефикация • Увеличение жесткости сосудистой стенки	Эндотелиальная дисфункция: • Ограничение вазодилатации • Вазоспазм • Воспаление • Нарушение коагуляции
Возможно сочетание механизмов		

дикаментозную терапию, что является основой лечения и профилактики осложнений [6, 7].

Медикаментозные препараты для лечения стенокардии напряжения разделены на средства, улучшающие симптомы заболевания (антиишемические средства) и улучшающие прогноз. Согласно Российским рекомендациям при стабильной стенокардии I–II функционального класса (ФК) и частоте сердечных сокращений (ЧСС) >60 уд/мин в качестве препарата 1-й линии необходимо рассмотреть β-адреноблокаторы (β-АБ) или недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) для снижения ЧСС до значений 55–60 уд/мин. При III–IV ФК рекомендовано назначение комбинации β-АБ с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов для достижения ФК I. При недостаточной эффективности препаратов 1-й линии у пациентов со стабильной стенокардией в зависимости от уровня артериального давления, ЧСС и переносимости следует рассмотреть возможность добавления препаратов 2-й линии – органических нитратов, или ивабрадина, или никорандила, или ранолазина, триметазидина [1].

Благодаря своему механизму действия триметазидин обеспечивает кардиопротекторный эффект у пациентов со стенокардией, сахарным диабетом и дисфункцией левого желудочка, а также у лиц, которые проходят процедуры реваскуляризации, без соответствующих побочных эффектов [8–10]. Кроме того, отсутствие влияния на ЧСС, артериальное давление и большинство частых сопутствующих заболеваний делают триметазидин привлекательным препаратом выбора как для пациентов, так и врачей.

Триметазидин как средство, влияющее на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии

В середине 1980-х годов разработано вещество триметазидин, уникальность которого заключается в прямом влиянии на ишемизированный миокард, что способствует более рациональной утилизации поступающего кислорода.

Триметазидин является первым лекарственным препаратом из группы миокардиальных цитопротекторов, который впервые был рекомендован ESC в 1997 г. в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения, что было подтверждено в рекомендациях ESC в 2006 г. [11].

В настоящее время триметазидин рекомендован специалистами разных профессиональных научно-практических медицинских обществ (ESC, Американская ассоциация сердца, Российское общество кардиологов и др.) в качестве эффективного антиангинального препарата для лечения пациентов разного возраста с диагнозом «стабильная стенокардия», что основано на результатах контролируемых клинических исследований [1, 3, 6, 12].

Функционирование миокарда зависит от количества доставляемого кислорода, необходимого для производства высокоэнергетического фосфата (аденозинтрифосфата) путем окислительного фосфорилирования. В нормальном



сердце аденозинтрифосфат образуется в основном в результате метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) и углеводов, при этом 70% его количества синтезируется из СЖК. В здоровом организме поглощение глюкозы и лактата обратно пропорционально уровням СЖК в плазме через цикл Рэндалла. СЖК менее эффективны в качестве источника энергии миокарда, поскольку для производства эквивалентного количества аденозинтрифосфата им требуется примерно на 10% больше кислорода, чем глюкозы [13].

Окисление жирных кислот регулируется концентрацией СЖК в плазме, активностью карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и β-окислением в митохондриях. Лекарственные препараты, которые ингибируют окисление жирных кислот в кардиомиоцитах, действуют одним из трех способов: подавление высвобождения жирных кислот из адипоцитов (например, β-АБ), торможение ингибитора карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и поглощения жирных кислот митохондриями (например, пергексиллин), прямое ингибирование β-окисления (например, триметазидин и ранолазин). Триметазидин, обратимый конкурентный ингибитор 3-кетотоацил-кофермента А тиолазы, имеет хороший профиль безопасности и переносимости, и в placebo-контролируемых исследованиях было показано, что он улучшает физическую работоспособность у пациентов со стабильной стенокардией и ишемической кардиомиопатией [14, 15].

Триметазидин рассматривается в качестве средства, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии и оптимизирующего использование кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления СЖК. Данный препарат способствует сохранению сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом за счет предотвращения уменьшения внутриклеточного содержания

аденозинтрифосфата. В условиях ишемии и реперфузии под влиянием триметазида в кардиомиоцитах уменьшаются внутриклеточный ацидоз и накопление ионов Na^+ и Ca^{2+} , происходит улучшение процессов окислительного фосфорилирования с уменьшением продукции митохондриями свободных радикалов [16].

В экспериментальной работе L. Jiang показано, что изолированное введение триметазида или его комбинация с физической нагрузкой способствовали улучшению антистрессового потенциала мышей, а их комбинация имела синергический эффект, что было связано со стимуляцией аутофагии ($p < 0,05$), апоптоза ($p < 0,05$) и экспрессии белков теплового шока 70 (Heat Shock Protein 70) в клетках миокарда [17]. На сегодняшний день доказано, что белки теплового шока способны стабилизировать и восстанавливать макромолекулярные комплексы клеток организма, участвуют в ряде иммунных реакций, вовлечены в процессы преколонирования и адаптации, обладают цитопротективным эффектом, защищая митохондрии за счет вмешательства в вызванные стрессом, апоптотические механизмы, что может быть важным для профилактики и лечения ряда заболеваний, включая и сердечно-сосудистые [18].

Преколонирование представляет собой один из механизмов адаптации при повторяющихся кратковременных эпизодах ишемии. Кардиомиоциты повышают свою устойчивость к ишемическому воздействию, снижая накопление лактатов и фосфатов и одновременно активизируя синтез ферментов, защищающих от повреждения [19].

Кардиопротективные эффекты ишемического преколонирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, степени повреждения ткани миокарда в результате реперфузии, улучшении функции миокарда, снижении частоты желудочковых нарушений ритма в условиях ишемии [20]. При инициировании эффекта ишемического преколонирования у пациентов с ИБС запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии, что особенно важно для пациентов со сниженным коронарным резервом [21].

Выраженность и исходы ишемии определяются не только состоянием коронарного кровотока, но и внутриклеточными изменениями миокарда, развивающимися при недостатке кислорода.

Положительный эффект преколонирования может быть активирован с помощью регулярной физической активности, а также ряда лекарственных препаратов, полностью воспроизводящих данный механизм, среди которых рассматривается и триметазидин, увеличивающий концентрацию аденозина и обеспечивающий таким образом явление фармакологического преколонирования.

Триметазидин в клинической практике

Важнейшей проблемой при лечении пациентов с ИБС является выбор не только эффективного лекарственного препарата, но и его дозировки, кратности и длительности приема.

На сегодняшний день имеется достаточно длительный опыт применения в широкой клинической практике триметазида в дозе 35 мг, который рекомендован к приему два раза в сутки. Данная лекарственная форма характеризуется модифицированным высвобождением активного вещества, равномерно распределенного в объеме гидрофильного матрикса, что обеспечивает замедленное контролируемое его высвобождение. Все это позволяет увеличить плато концентрации триметазида в крови в течение суток и возможность поддерживать антиангинальную эффективность в течение 24 ч.

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VASCO-angina [22] позволяют рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении пациентов с ИБС. В исследовании VASCO-angina оценивалась

эффективность двух доз триметазидина (70 и 140 мг/сут) по влиянию на длительность выполнения физической нагрузки и на время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм у пациентов с симптомами стабильной стенокардии напряжения на фоне приема атенолола. Показано, что обе дозировки триметазидина статистически значимо увеличили длительность выполнения физической нагрузки ($p=0,0044$ и $p=0,0338$ для 140 и 70 мг/сут триметазидина соответственно), способствовали уменьшению индуцированной нагрузки ишемии миокарда и улучшению функциональной способности пациентов, а также продемонстрировали благоприятный профиль безопасности.

В клинической практике врачу нередко приходится выбирать лекарственный препарат среди генериков или оригинальных препаратов. Воспроизведенное лекарственное средство содержит такую же фармацевтическую субстанцию или их комбинацию в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступает в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства [23, 24]. Решение данного вопроса является весьма актуальным, в том числе и у пациентов с ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование КАРДИОКАНОН с участием 120 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет ($58,7 \pm 7,7$ года) с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК проводилось в двух параллельных группах пациентов. Пациенты 1-й группы ($n=59$) получали оригинальные лекарственные препараты для лечения стабильной стенокардии напряжения, 2-й группы ($n=61$) – воспроизведенные препараты (генерики) компании ЗАО «Канонфарма продакшн». В перечень препаратов входили также препараты метаболического действия – триметазидин (Предуктал® МВ или Депренорм® МВ). В частности, триметазидин применяли 78% пациентов 1-й группы и 85,3% – 2-й группы ($p=0,30$). Длительность исследования составила 12 нед. Это было одно из первых исследований, направленное на сравнение двух вариантов комплексного лечения, включающего оригинальные препараты или их генерики у лиц со стабильным течением ИБС, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений за счет достижения целевых значений артериального давления, ЧСС, липидного профиля. Актуальность данной работы объясняется тем, что в рутинной практике врача и для пациента крайне важны эффективность и безопасность лекарственной терапии в целом, а не только преимущества и эти составляющие по отдельному взятому препарату. Результаты проведенного исследования показали, что применяемые генерики с доказанной биоэквивалентностью в целом соответствуют по клинической эквивалентности оригинальным препаратам [25].

Данные исследования КАРДИОКАНОН о клинической эквивалентности оригинального и воспроизводимого препарата триметазидин позволяют рассматривать одинаковый клинический эффект двух лекарственных препаратов при вторичной профилактике ИБС и ее осложнений.

Депренорм® МВ 70 мг, используемый в исследовании КАРДИОКАНОН, – единственный препарат триметазидина, имеющий лекарственную форму в таблетках по 70 мг. Данный препарат отличается наличием уникальной матрицы с модифицированным высвобождением действующего вещества для однократного приема (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, евразийский патент №009810).

Рандомизированное открытое исследование однократной возрастающей дозы (35, 70, 105 мг) триметазидина с модифицируемым высвобождением (по 6 участников – здоровых добровольцев в каждой группе) оценивало фармакокинетику и безопасность разных доз препарата. Пик концентрации лекарственного препарата в крови составил $79,32 \pm 23,08$,

$153,17 \pm 23,08$ и $199,67 \pm 23,08$ нг/мл соответственно, время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови – $5,42 \pm 0,49$, $4,51 \pm 1,27$ и $4,57 \pm 0,96$ ч соответственно, период полувыведения составил $7,75 \pm 1,62$, $6,40 \pm 1,23$ и $6,50 \pm 1,18$ ч соответственно, площадь под фармакокинетической кривой – кривой «концентрация–время» – $1116,89 \pm 378,35$, $1838,39 \pm 284,50$ и $2504,84 \pm 348,35$ нг·ч/мл соответственно. Были подтверждены хорошая переносимость и безопасность разовой дозы модифицированного высвобождения препарата [26].

Также показано, что однократный прием препарата Триметазидин МВ в дозе 70 мг перед процедурой чрескожной васкуляризации способствует более редкому возможному повреждению миокарда и имеет хороший профиль переносимости [27].

Триметазидин в основном выводится из организма почками в неизменном виде. Почечный клиренс триметазидина коррелирует с клиренсом креатинина, печеночный клиренс снижается с возрастом. Пик концентрации лекарственного препарата в крови достигается через 5 ч, а прием пищи не влияет на его биодоступность. Период полувыведения после приема однократной дозы препарата составляет 6,5 ч*. Следует отметить, что не требуется коррекция дозы у лиц старшего возраста и имеющих нарушение функции почек. Однако следует быть осторожным при выраженном снижении функции почек. Обычно улучшение клинического состояния пациентов наблюдается в течение 2–6 нед от момента начала приема триметазидина.

Кроме антиангинальных эффектов триметазидин обладает и плейотропными эффектами: антиатеросклеротический, противовоспалительный, нефропротективный, нейропротективный, лимитирующий эффекты стресса, что позволяет расширить его применение в клинической практике [28–31].

В исследовании M. Shehata показано, что применение триметазидина в дозе 70 мг в течение 72 ч перед проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в плановом порядке у пациентов с сахарным диабетом и нарушением функции почек значимо снижало риск развития контраст-индуцированной нефропатии и повреждения миокарда [32]. В данное исследование были включены 100 пациентов (68% мужчин) в возрасте 59 ± 6 лет со скоростью клубочковой фильтрации 48 ± 16 мл/мин/1,73 м², которые были рандомизированы в группу приема триметазидина в дозе 70 мг ($n=50$) и группу контроля (без приема триметазидина, $n=50$). На фоне лечения уровень креатинина в группе контроля статистически значимо увеличился спустя 3 дня после ЧКВ и снизился к 10-му дню. Контраст-индуцированное повреждение почек отмечено у 12% лиц в группе приема триметазидина и у 28% – группы контроля ($p<0,05$). Уровень тропонина I статистически значимо уменьшился в группе приема триметазидина по сравнению с группой контроля (через 6 ч после ЧКВ: $8 \pm 0,3$ пг/мл против $16 \pm 0,2$ пг/мл, через 12 ч: $13 \pm 0,9$ пг/мл против $24 \pm 0,8$ пг/мл, через 24 ч: $7 \pm 0,7$ пг/мл против $14 \pm 0,3$ пг/мл соответственно, $p<0,001$). Авторы исследования сделали заключение, что применение триметазидина до проведения ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом со сниженной функцией почек легкой и умеренной степени ассоциировано с уменьшением контраст-индуцированного острого повреждения почек и повреждения миокарда. Данный феномен имеет принципиально важное значение, поскольку помимо прямого цитотоксического действия рентгеноконтрастных препаратов нельзя исключить вклад воспаления и оксидативного стресса, гипоксического и ишемического повреждения, спазма пре- и ренальных сосудов [33].

Совет экспертов [34] о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина в терапии пациентов с хрониче-

*Депренорм® ОД. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/deprenorm_mr__40679

ческими формами ИБС пришел к заключению, что метаболическая миокардиальная цитопротекция является неотъемлемым компонентом комплексного лечения пациентов со стабильным течением ИБС, независимо от механизма развития ишемии миокарда. Лечение триметазидином в качестве препарата 2-й линии дополнительно к приему β-АБ или блокаторов кальциевых каналов должно проводиться длительно, начиная с ранних этапов развития болезни, с целью улучшения качества жизни. Данный метаболический препарат целесообразно включать в состав комплексного медикаментозного лечения пациентов с симптомами стабильной стенокардии на этапе подготовки к реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) и в послеоперационном периоде, после перенесенного инфаркта миокарда, при хронической сердечной недостаточности и сохранении приступов стенокардии для усиления антиангинального эффекта, несмотря на терапию β-АБ [35], с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ИБС в сочетании с сахарным диабетом). Клинический эффект триметазидина целесообразно оценивать с помощью нагрузочных проб и эхокардиографического исследования: оценку переносимости физической нагрузки – через 4–8 нед, систолической функции левого желудочка – через 12–16 нед от начала терапии триметазидином.

Заключение

Существующие данные по применению цитопротективного препарата Триметазидин в составе базисной антиангинальной терапии в контролируемых исследованиях и в широкой клинической практике свидетельствуют о его достаточно высокой клинической эффективности и безопасности. Механизм действия препарата основан на увеличении толерантности клеток к ишемии за счет переключения метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Многоплановость действия триметазидина включает не только кардио-, но и нейро-, а также нефропротективные эффекты, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве надежного средства органопротекции, в том числе у лиц, ожидающих реваскуляризации миокарда. Однократный прием препарата в дозе 70 мг позволяет не только эффективно контролировать симптомы, но и повысить приверженность пациентов лечению, обеспечивая тем самым лучшее достижение целевых показателей, что принципиально важно для контроля течения заболевания и улучшения прогноза. Необходимы дальнейшие исследования по влиянию триметазидина на смертность и заболеваемость при ишемических синдромах и других состояниях в правильно разработанных контролируемых клинических исследованиях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Рос. кардиол. журн. 2020; 25 (11): 4076 [Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Stabil'naiia ishemicheskaia bolezni' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii 2020. Ros. kardiol. zhurn. 2020; 25 (11): 4076 (in Russian)]. DOI: 10.15829/2915660-4071-2020-4076
2. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «Болезни системы кровообращения» МКБ-10). В кн.: Клинические рекомендации RPS4.9.1(2016). М.: Практическая медицина, 2016 [Formulirovka patologoanatomicheskogo diagnoza pri ishemicheskoi bolezni serdtsa (klass IX "Bolezni sistemy krovoobrashcheniia" MKB-10). V kn.: Klinicheskie rekomendatsii RPS4.9.1(2016). Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2016 (in Russian)].
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
4. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018; 39 (7): 508–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx628
5. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (21): 2625–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042
6. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; 41 (37): 3504–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503
7. Гиляревский С.П., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы. *Кардиология*. 2018; 58 (11): 17–23 [Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Key drawbacks of secondary ischemic heart disease prevention with drug therapy: the role of combination fixed dose preparations in solution of this problem. *Kardiologiya*. 2018; 58 (11): 17–23 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10194
8. Wu L, Luan Y, Li Y, et al. Effects of trimetazidine on ventricular remodeling in coronary artery disease patients with left ventricular hypertrophy: the rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20 (1): 273. DOI: 10.1186/s12872-020-01557-3
9. Marzilli M, Vinereanu D, Lопасчук G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol* 2019; 293: 39–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.06
10. Di Pasquale P, Verso L, Bucca V, et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 423–8.
11. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81.
12. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25 (20): 1814–21. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.034
13. Stanley WC, Recchia FA, Lопасчук GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85 (3): 1093–129.
14. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2
15. Szwed H, Sadowski Z, Elkowski W, et al. Trimpol II: combination treatment of stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomised, double blind, multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22 (2): 2267–74.
16. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопротекции в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Мед. совет*. 2016; 13: 38–43 [Sizova Zh.M., Vladimirov S.K. Sovremennye vozmozhnosti miokardial'noi tsitoproteksii v lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Med. sovet*. 2016; 13: 38–43 (in Russian)].
17. Jiang L. Rehabilitation medicine department, Xiangya hospital, Trimetazidine combined with exercise improves anti-stress capacity through enhancing autophagy and apoptosis of myocardium in mice. *Eur Heart J* 2020; 41 (Suppl. 2). DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.3099
18. Krüger K, Reichel T, Zeilinger C. Role of heat shock proteins 70/90 in exercise physiology and exercise immunology and their diagnostic potential in sports. *J Appl Physiol* (1985) 2019; 126 (4): 916–27. DOI: 10.1152/jappphysiol.01052.2018
19. Шилов А.М. Место препаратов с метаболической направленностью в условиях первичного звена здравоохранения при профилактике и лечении ишемических синдромов. *Мед. совет*. 2015; 2: 60–5 [Shilov A.M. Mesto preparatov s metabolicheskoi napravlenno'stiu v usloviakh pervichnogo zvena zdravookhraneniia pri profilaktike i lechenii ishemicheskikh sindromov. *Med. sovet*. 2015; 2: 60–5 (in Russian)].
20. Lochner A, Genade S, Genis A, et al. Long-chain free fatty acids inhibit ischaemic preconditioning of the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem* 2020; 473 (1–2): 111–32. DOI: 10.1007/s11010-020-03812-9
21. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4: 104–8 [Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Lyamina N.P. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programmes for patients with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 4: 104–8 (in Russian)].
22. Vitale C, Spoleitini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina—the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (2): 1078–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.001
23. Чекулдаева Л.Е., Обухова С.В., Симakov А.А., и др. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин МВ – эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (4): 515–20 [Chekuldaeva L.E., Obukhova S.V., Simakov A.A., et al. The problem of interchangeability of drug products. trimetazidine is an effective treatment of patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012; 8 (4): 515–20 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-4-515-520

24. Сизова Ж.М. Взаимозаменяемость миокардиальных цитопротекторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца. Трудные вопросы – простые решения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (2): 183–7 [Sizova Z.M. Interchangeability of myocardial cytoprotectors in patients with ischemic heart disease. Difficult questions – simple solutions. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013; 9 (2): 183–7 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-183-187
25. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (2): 179–84 [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012; 8 (2): 179–84 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55
26. Körnicke T, Arora D, Samad A, et al. Single Ascending Dose Study to Assess Pharmacokinetic Linearity, Safety, and Tolerability of Trimetazidine – Modified Release in Healthy Human Subjects. Drug Res (Stuttg) 2020; 70 (10): 472–7. DOI: 10.1055/a-1180-4357
27. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. Heart 2007; 93 (6): 703–7.
28. Ромашенко О.В., Клочкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. Рос. кардиол. журн. 2013; 4: 83–7 [Romashchenko O.V., Klochkova G.N., Mukanova E.I., Gaivoronskaia I.V. Pleiotropic effects trimetazidina. Ros. kardiol. zhurn. 2013; 4: 83–7 (in Russian)].
29. Mahfoudh-Boussaid A, Hadj-Ayed K, Zaouali MA, et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion. Ren Fail 2014; 36 (9): 1436–42.
30. Ibrahim TA, El-Mawardy RH, El-Serafy AS, El-Fekky EM. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease. Cardiovasc Revasc Med 2017; 18 (5): 315–9. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.02.006
31. Hassanzadeh G, Hosseini A, Pasbakhsh P, et al. Trimetazidine Prevents Oxidative Changes Induced in a Rat Model of Sporadic Type Of Alzheimer’s Disease. Acta Med Iran 2015; 53 (1): 17–24.
32. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2014; 114 (3): 389–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.052
33. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Ковалец П.В., и др. Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (6): 908–15 [Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Kovalets P.V., et al. What factors are associated with the development of contrast-induced nephropathy in elderly patients with acute coronary syndrome in real clinical practice? Rational pharmacotherapy in cardiology. 2020; 16 (6): 908–15 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-02
34. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Сердце. 2015; 14 (4): 256–60 [Aronov D.M. Konsensus ekspertov o roli i meste miokardial'nogo tsitoprotektora trimetazidina (Preduktala MV) v terapii bol'nykh s khronicheskimi formami ishemicheskoi bolezni serdtsa. Serdtse. 2015; 14 (4): 256–60 (in Russian)].
35. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Категория: взрослые. 2020 [Clinical guidelines. Chronic heart failure. Category: adults. 2020 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у работающих мужчин молодого и среднего возраста

А.А. Кириченко^{✉1}, О.А. Полякова¹, И.Н. Дубовская²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Центр диагностики и реабилитации ООО «Газпром трансгаз Москва», Москва, Россия

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности трудоспособного населения. Последние десятилетия все большее внимание привлекает, как причина прогрессирования атеросклероза и развития атеротромбозов, вялотекущий хронический воспалительный процесс. Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) признан независимым маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний, по значению сопоставимым с холестерином или артериальным давлением.

Цель. Определение уровней вЧСРБ в группе исходно здоровых работающих мужчин молодого и среднего возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 349 мужчин в возрасте от 28 до 56 лет, проходящих периодический медицинский осмотр на базе Центра диагностики и реабилитации ООО «Газпром трансгаз Москва» с ноября 2018 г. по февраль 2020 г. Обследование проводилось согласно профессии работника по приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н. Дополнительно выполнялся анализ крови на вЧСРБ.

Результаты. Повышение вЧСРБ ≥ 2 мг/л выявлено у 26,7% обследованных мужчин. В подавляющем большинстве случаев (89,2%) повышение СРБ было от 2 до 5 мг/л, в 7,5% случаев – от 5 до 10 мг/л и только у 3,2% превысило 10 мг/л. У всех пациентов с повышенным уровнем вЧСРБ больше признаки острой воспалительной реакции отсутствовали. Выявлена прямая корреляция уровня вЧСРБ с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением, увеличивающаяся с возрастом. В динамике уровень вЧСРБ был оценен у 151 мужчины, исходно повышение ≥ 2 мг/л отмечалось у 28,5%, а через год – у 23,2%. При оценке абсолютных чисел концентрации биомаркера увеличение этого показателя через год было зафиксировано у 45,3% мужчин.

Заключение. Высокая встречаемость повышенных базальных уровней вЧСРБ в группе относительно здоровых трудоспособных мужчин молодого и среднего возраста, тенденция к увеличению этого показателя через год у 45,3% мужчин делают целесообразным включение в скрининговые программы и стандарты проведения профосмотров рутинное измерение базальной концентрации вЧСРБ у мужчин старше 40 лет.

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Кириченко А.А., Полякова О.А., Дубовская И.Н. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у работающих мужчин молодого и среднего возраста. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 99–102. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200577

Original Article

Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged working men

Andrey A. Kirichenko^{✉1}, Olga A. Polyakova¹, Irina N. Dubovskaia²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Diagnostic and Rehabilitation Center of Gazprom Transgaz Moscow, Moscow, Russia

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death in the working age population. In recent decades, more and more attention has been attracted to a subacute chronic inflammatory process as the cause of the progression of atherosclerosis and the development of atherothrombosis. A high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is recognized as an independent marker of cardiovascular disease risk, comparable in value to cholesterol or blood pressure.

Aim. Measurement of hs-CRP levels in the group of initially healthy young and middle-aged working men.

Materials and methods. The study included 349 men aged 28 to 56 years, who undergo periodic medical examination at the Diagnostic and Rehabilitation Center of “Gazprom transgaz Moscow” OOO from November 2018 to February 2020. The examination was carried out according to an employee occupation by order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 302n. dated 12.04.2011. Additionally, a blood test for hs-CRP was performed.

Results. An increase in hs-CRP ≥ 2 mg/L was found in 26.7% of the men examined. In the majority of cases (89.2%), the increase in CRP ranged between 2 and 5 mg/L, in 7.5% of cases – between 5 and 10 mg/L, and only in 3.2% it exceeded 10 mg/L. All patients with elevated hs-CRP levels showed no signs of an acute inflammatory reaction. A direct correlation of hs-CRP levels with overweight and abdominal obesity, which increases with age, was revealed. In 151 men, hs-CRP levels were assessed in dynamics, of which baseline increase of ≥ 2 mg / l was noted in 28.5%, and after a year – in 23.2%. When assessing the absolute value of biomarker concentration, an increase in this indicator after a year was registered in 45.3% of men.

Conclusion. The high incidence of increased baseline hs-CRP levels in the group of relatively healthy young and middle-aged working men, and the tendency for this indicator to increase after a year in 45.3% of men makes it appropriate to include routine measurement of the basal hs-CRP concentration in men over 40 years of age in screening programs and standards of medical examinations.

Keywords: high-sensitivity C-reactive protein, atherosclerosis, cardiovascular diseases

For citation: Kirichenko AA, Polyakova OA, Dubovskaia IN. Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged working men. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 99–102. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200577

Введение

В начале 2000-х годов многие эксперты предсказывали, что модификация факторов риска, в частности отказ от курения, лечение высокого артериального давления (АД) и нарушений липидного обмена, ликвидирует атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) как главного убийцу человечества за 10–20 лет. Однако, хотя проведение профилактических мероприятий значительно сократило заболеваемость и смертность, ССЗ остаются ведущей причиной смерти по всему миру [1]. Также ССЗ

остаются ведущей причиной смертности трудоспособного населения в РФ. По данным Росстата за 2019 г. число умерших мужчин в возрасте от 16 до 59 лет составило 225,4 на 100 тыс. человек [2]. При этом отмечается, что манифестация сосудистой катастрофы происходит в более раннем возрасте. Если раньше инфаркт миокарда дебютировал впервые в 55–65 лет, то сейчас все чаще встречаются пациенты с этой патологией моложе 50 лет [3].

Одной из причин, которые не позволили достигнуть ожидаемого снижения заболеваемости и смертности, может

являться важное неучтенное патогенетическое звено. Последние десятилетия все большее внимание привлекает, как причина прогрессирования атеросклероза и развития атеротромбозов, вялотекущий хронический воспалительный процесс, так как активация локального воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке способна приводить к деструкции фиброзной капсулы [4].

Значение маркеров воспаления в оценке риска ССЗ интенсивно изучается в течение последних 20 лет. Наибольшее количество исследований посвящено высокочувствительному С-реактивному белку (вЧСРБ).

В крупном исследовании, включившем более 28 тыс. здоровых женщин, оценивали группу из 12 сосудистых биомаркеров, которые включали фракции липидов и аполипопротеинов, гомоцистеина, липопротеина (а), и 4 биомаркеров воспаления (вЧСРБ, растворимой межклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина-6 и сывороточного амилоида А) в качестве потенциальных детерминант будущих сосудистых событий. Из 12 оцениваемых маркеров вЧСРБ оказался сильнейшим однофакторным предиктором риска, он был эффективным в прогнозировании развития сосудистых событий даже при низком уровне концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и единственным новым биомаркером, который добавлял прогностическую информацию к традиционным факторам риска [5].

В 2010 г. в Кембридже на основе метаанализа 54 проспективных когортных исследований вЧСРБ был признан в качестве независимого маркера риска ССЗ, по значению сопоставимого с ХС или АД [6].

Классическим инструментом для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) является Фремингемская шкала, включающая 6 основных показателей: возраст, пол, уровень общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности, курение в анамнезе и систолическое АД (САД). Используя эту шкалу, определяются рекомендации людям, имеющим высокую и низкую степень риска. Не совсем понятно, что рекомендовать людям, у кого имеется средняя степень риска по Фремингемской шкале.

На протяжении многих лет оценивалось добавление разных факторов в классическую методику, чтобы попытаться сузить «серую зону» средних оценок. Обнаружено, что добавление всего двух факторов – СРБ и наличия или отсутствия в анамнезе сердечных приступов у родителей в возрасте до 60 лет – делает прогноз намного более точным. Так была создана шкала Рейнолдса (Reynolds risk score).

При использовании эта шкала показала себя не хуже Фремингемской шкалы для людей, имеющих высокую и низкую степени риска. А для группы со средним риском шкала Рейнолдса подошла даже лучше, чем Фремингемская. Благодаря этому почти 1/2 обследованных из группы среднего риска были переклассифицированы в группы с высокой и низкой степенями риска. Новые распределения, выполненные при помощи компьютера, почти идеально соответствовали тому, что на самом деле случилось с этими лицами за следующие 10 лет.

Роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф также подтверждена в 2017 г. результатами исследования SANTOS, в котором оценивали динамику частоты повторных инфарктов миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне приема канакинумаба, моноклонального антитела к интерлейкину-1 β [7]; при снижении уровня вЧСРБ ССР достоверно уменьшался.

На территории Российской Федерации в связи с недостатком клинических исследований в группах лиц без предшествующих сердечно-сосудистых событий оценка уровня вЧСРБ до сих пор не включена в скрининговые лабораторные панели ССЗ и относится к категории ПШВ [8]. Тем не менее СРБ рекомендуют использовать как дополнительный лабораторный маркер риска у лиц с умеренным ССР (между >1%

и <5% по шкале SCORE), а также высоким и очень высоким суммарным ССР (5–9 и \geq 10% по шкале SCORE) [9, 10].

Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации кардиологов по первичной кардиопротекции 2019 г. принято считать уровень вЧСРБ повышенным, если его базальная концентрация \geq 2 мг/л [11].

Цель исследования – определение уровней вЧСРБ в группе исходно здоровых работающих мужчин молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

Всего были обследованы 480 мужчин в возрасте от 28 до 56 лет, проходящих периодический медицинский осмотр на базе Центра диагностики и реабилитации ООО «Газпром трансгаз Москва» с ноября 2018 г. по февраль 2020 г.

Обследование проводилось согласно профессии работника по приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н и включало в себя осмотр узких специалистов (оториноларинголог, офтальмолог, хирург, дерматолог, уролог, невролог) и терапевта (уточнялись частота простудных заболеваний за год, статус курения, семейный анамнез по ССЗ, регистрировалось АД на обеих руках, частота сердечных сокращений, индекс массы тела – ИМТ, обхват талии и бедер), регистрацию электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, забор мочи для общего анализа, забор крови на биохимический (уровень глюкозы венозной крови, ОХС) и клинический анализ крови с лейкоформулой и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ).

Определение абдоминального ожирения производилось по окружности талии и индексу распределения жировой ткани согласно клиническим рекомендациям «Кардиоваскулярная профилактика 2017», приложение 9 «Методы определения общего и абдоминального ожирения» [8], дефиниции метаболического синдрома Международной федерации диабета от 2005 г. и клинических рекомендаций по ожирению 2019 г. [12]. Критериями абдоминального ожирения у мужчин считались: обхват талии более 94 см и индекс окружность талии/окружность бедер более 0,9.

Анализ крови на вЧСРБ был выполнен иммунотурбидиметрическим методом с усилением на латексе, нижний предел обнаружения – 0,1 мг/л, референсные значения по лаборатории (<1,00).

Критерии исключения: острое воспалительное заболевание или обострение хронического менее 1 мес до начала исследования, ишемическая болезнь сердца и головного мозга, симптоматическая и злокачественная гипертензия, сердечная недостаточность любого класса, ревматические заболевания, верифицированный стеатогепатит, рецидивирующие заболевания почек, печени и легких, гематологические нарушения, онкология в анамнезе, а также прием препаратов статинового ряда, стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, цитостатиков и моноклональных антител.

В соответствии с критериями отбора в дальнейшем исследовании приняли участие 329 потенциально здоровых мужчин (средний возраст 40 лет [35; 48]).

Результаты

Исходно 349 обследованных мужчин считались относительно здоровыми, однако у большей части имелись факторы риска развития ССЗ: 43,8% из них – курящие, избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м²) имела у 72,3%, причем у 152 (43,6%) человек выявлено абдоминальное ожирение. Уровень ОХС>4,9 ммоль/л был выявлен у 82,5% мужчин. Повышение глюкозы крови >5,6 ммоль/л отмечено у 39,3% обследованных, у 42 из них (12% от численности всей группы) диагностирован сахарный диабет. Артериальная гипертензия (АГ) I–II стадии диагностирована у 45,9% мужчин, при этом антигипертензивную терапию из 160 человек регулярно принимали только 36 (22,5%).

Параметр	Значение
Возраст, Ме [LQ; UQ], лет	40 [35; 48]
САД, Ме [LQ; UQ], мм рт. ст.	125 [120; 130]
ДАД, Ме [LQ; UQ], мм рт. ст.	80 [80; 85]
АГ, % (n)	45,9 (160)
Сахарный диабет, % (n)	12 (42)
ИМТ, Ме [LQ; UQ], кг/м ²	27,7 [24,9; 30,6]
Нормальная масса тела, % (n)	24,6 (86)
Избыточная масса тела, % (n)	45,3 (158)
Ожирение 1-й степени, % (n)	19,8 (69)
Ожирение 2-й степени, % (n)	6,3 (22)
Ожирение 3-й степени, % (n)	0,9 (3)
Абдоминальное ожирение, % (n)	43,6 (152)
СОЭ, Ме [LQ; UQ], мм/ч	5 [3; 8]
ОХС, Ме [LQ; UQ], ммоль/л	5,98 [5,24; 6,79]
Глюкоза венозной крови, Ме [LQ; UQ], ммоль/л	5,46 [5,12; 5,85]
вчСРБ, Ме [LQ; UQ], мг/л	1,21 [0,61; 2,05]
Примечание. Ме – медиана, n – абсолютное число индивидуумов, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.	

Данные включенных в исследование мужчин представлены в табл. 1.

Среди обследованных преобладали мужчины молодого возраста (62,5%), лица среднего возраста составили 37,5% (молодой возраст от 28 до 44, средний – от 45 до 56 лет). Согласно тесту Манна–Уитни, эти две возрастные группы статистически значимо различались между собой. У мужчин среднего возраста чаще встречались АГ (на 51,3%, $p=0,0000001$), сахарный диабет (на 12,6%, $p=0,001$), уровень ОХС и глюкозы был выше на 0,50 ($p=0,0001$) и 0,18 ммоль/л ($p=0,001$) соответственно. По концентрации вчСРБ возрастных различий найдено не было ($p=0,06$).

Повышение вчСРБ ≥ 2 мг/л выявлено у 26,7% обследованных мужчин. В подавляющем большинстве случаев (89,2%) повышение СРБ было от 2 до 5 мг/л, в 7,5% случаев – от 5 до 10 мг/л и только у 3,2% превысило 10 мг/л. Стоит отметить, что у всех пациентов с уровнем вчСРБ > 10 мг/л явные признаки острой воспалительной реакции отсутствовали. Мужчины с нормальным и повышенным уровнем вчСРБ (> 2 мг/л) статистически значимо отличались друг от друга, различия представлены в табл. 2.

Умеренная по силе прямая корреляционная связь вчСРБ была обнаружена с такими факторами ССР, как ИМТ ($r=0,43$) и абдоминальное ожирение ($r=0,39$), при этом в группе мужчин среднего возраста эта связь была сильнее, чем у мужчин молодого возраста. Однако если у пациента фиксировались повышенный уровень СОЭ (> 15 мм/ч) и прием антигипертензивной терапии, то уровень вчСРБ переставал коррелировать с ИМТ и наличием абдоминаль-

ного ожирения. В то же время уровень ОХС, глюкозы, повышение САД и диастолического АД (ДАД), наличие сахарного диабета или гипергликемии натощак, заболевания пародонта, статус курения и частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) не оказывали значимого влияния на эту корреляционную связь.

У пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом или повышенным уровнем глюкозы крови уровни вчСРБ достоверно прямо коррелировали с возрастом, СОЭ, частыми ОРВИ, уровнем САД > 129 мм рт. ст., вчСРБ у мужчин, болеющих более 4 раз за год ОРВИ, прямо коррелировал с возрастом, ангиопатией сетчатки, сахарным диабетом и наличием на первичном осмотре АГ.

Уровень вчСРБ у курильщиков достоверно коррелировал с наличием АГ, повышением САД, ангиопатией сетчатки. Однако те пациенты, которые на момент включения в исследование уже получали антигипертензивную терапию, но она была неэффективной, имели уровень вчСРБ, достоверно коррелирующий с повышением САД вне зависимости от статуса курения. А у курильщиков с медикаментозно достигнутой нормотензией такой связи обнаружено не было.

В динамике уровень вчСРБ был оценен у 151 мужчины, исходно повышение ≥ 2 мг/л отмечалось у 28,5%, а через год – у 23,2%. При оценке абсолютных чисел концентрации биомаркера увеличение этого показателя через год было зафиксировано у 45,3% мужчин. Однако согласно тесту Вилкоксона статистически значимой разницы между первичными и повторными концентрациями СРБ обнаружено не было. Тем не менее нами было замечено, что при исходном уровне СРБ > 3 мг/л в динамике этот показатель не снижался, а оставался стабильно высоким, даже с тенденцией к увеличению. Около 20% испытуемых имели сочетание роста в динамике уровня вчСРБ (в среднем с 1,75 до 2,5 мг/л) и развития или усугубления степени АГ [в абсолютных числах у 62 мужчин за год наблюдалось развитие и прогрессирование гипертензии (средний возраст составил 44,5 года), которое в 50% случаев ассоциировалось с ростом значений вчСРБ], а также увеличения ИМТ на 1 кг/м².

Для того чтобы проверить гипотезу влияния факторов, мы проанализировали абсолютно здоровых мужчин ($n=15$) и группы, в которых исключалось по одному ведущему признаку: курение, АГ, прием антигипертензивной терапии, наличие абдоминального ожирения и повышенного ИМТ (> 25 кг/м²), сахарного диабета и впервые выявленной гипергликемии натощак. В результате повышение вчСРБ встречалось довольно часто как в группе абсолютно здоровых мужчин, так и в группах с наличием нескольких факторов риска. Прирост уровня маркера отмечался в трех группах:

- 1) в группе, где исключены только курильщики, но присутствуют абдоминальное ожирение, повышенная масса тела, нарушение гликемии натощак, АГ, – прирост 0,01 мг/л за год;
- 2) в группе, где исключен такой фактор риска, как повышенная масса тела, но присутствует АГ, нарушение гликемии натощак, курение, увеличение обхвата талии, – прирост 0,1 мг/л за год;

Параметр	вчСРБ < 2 мг/л	вчСРБ ≥ 2 мг/л	p-value
Число пациентов, % (n)	73,3 (256)	26,7 (93)	–
ИМТ, Ме [LQ; UQ]	27,1 [24,54; 29,74]	29,1 [26,88; 31,74]	0,000012
Абдоминальное ожирение, %	1,6	92,5	0,001978
АГ, %	1,2	94,6	0,003348
САД, Ме [LQ; UQ], мм рт. ст.	120 [120; 130]	125 [120; 130]	0,021735
Частота сердечных сокращений, Ме [LQ; UQ], уд/мин	67 [64; 68]	68 [66; 70]	0,028122
СОЭ, Ме [LQ; UQ], мм/ч	5 [3; 8]	6 [3; 10]	0,007179

3) у мужчин без выявленных факторов риска прирост составил 0,23 мг/л за год.

Стоит отметить, что в группе здоровых мужчин в динамике через год также прослеживается появление факторов риска ССЗ: развитие АГ, увеличение массы тела на 1 кг/м², появление гиперхолестеринемии.

Заключение

У 26,7% обследованных относительно здоровых мужчин молодого и среднего возраста наряду с высокой распространенностью широко известных факторов ССР выявлено повышение вЧСРБ. В подавляющем большинстве случаев повышенные значения вЧСРБ находились в пределах от 2 до 5 мг/л. Спустя год уровни вЧСРБ значительно не изменились. При оценке абсолютных чисел концентрации биомаркера тенденция к увеличению этого показателя через год отмечена у 45,3% мужчин с повышенным базальным уровнем вЧСРБ. У 20% лиц с исходно нормальными значениями вЧСРБ отмечено его повышение (в среднем с 1,75 до 2,5 мг/л). Имеется прямая корреляция уровня вЧСРБ с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением, увеличивающаяся с возрастом.

С учетом приведенных литературных данных мы считаем целесообразным включение в скрининговые программы и стандарты проведения профосмотров рутинное измерение базальной концентрации вЧСРБ у трудоспособных мужчин старше 40 лет. Мужчины с уровнем вЧСРБ ≥ 2 мг/л без явных клинических и лабораторных признаков воспалительного заболевания, по-видимому, нуждаются в динамическом наблюдении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS. Russian Journal of Cardiology 2017; 5: 7–77.

2. Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России – 2019. Смертность. Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/B19_16/Main.htm [Federal state statistics service. Demographic Yearbook of Russia – 2019. Mortality. Available at: https://gks.ru/bgd/regl/B19_16/Main.htm (in Russian)].

3. Глушченко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 1 [Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaia zaboлеваemost' – odna iz vazhneishikh problem zdravookhraneniia. Meditsina i organizatsiia zdravookhraneniia. 2019; 1 (in Russian)].

4. Mawhorter S, Lauer M. Is atherosclerosis an infectious disease? Clev Clin J Med 2001; 68 (5): 449–58.

5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836–43.

6. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375: 132–40.

7. Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. Front Cardiovasc Med 2019; 6: 16.

8. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Рос. кардиол. журн. 2018; 6: 7–122 [Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; 6: 7–122 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

9. Магрук М.А., Мосикян А.А., Бабенко А.Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. Рос. кардиол. журн. 2019; 24 (12): 148–52 [Magruk M.A., Mosikian A.A., Babenko A.Yu. Biomarkery, assotsiirovannye s aterogenezom: aktual'nyi status i perspektivnye napravleniia. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24 (12): 148–52 (in Russian)].

10. Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Качанова Н.П., и др. Разработка алгоритма диагностики доклинического атеросклероза у пациентов из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2020; 60 (2): 75–82 [Pogosova N.V., Iufereva Iu.M., Kachanova N.P., et al. Razrabotka algoritma diagnostiki doklinicheskogo ateroskleroza u patsientov iz gruppy vysokogo riska razvitiia serdechno-sosudistykh zabolevanii. Kardiologija. 2020; 60 (2): 75–82 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n964

11. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 140: e596–e646.

12. Российская ассоциация эндокринологов. Проект Клинических рекомендаций по ожирению 2019. Режим доступа: https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/kr_ozhirenie.pdf [Draft Clinical recommendations on obesity 2019. Available at: https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/kr_ozhirenie.pdf (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8364-7472

Полякова Ольга Александровна – аспирант каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0491-8823

Дубовская Ирина Николаевна – зав. профпатологическим отд-нием, зав. поликлиническим отд-нием «Центра диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз»

Andrey A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8364-7472

Olga A. Polyakova – graduate student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0491-8823

Irina N. Dubovskaja – Department Head, Diagnostic and Rehabilitation Center of Gazprom Transgaz

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU