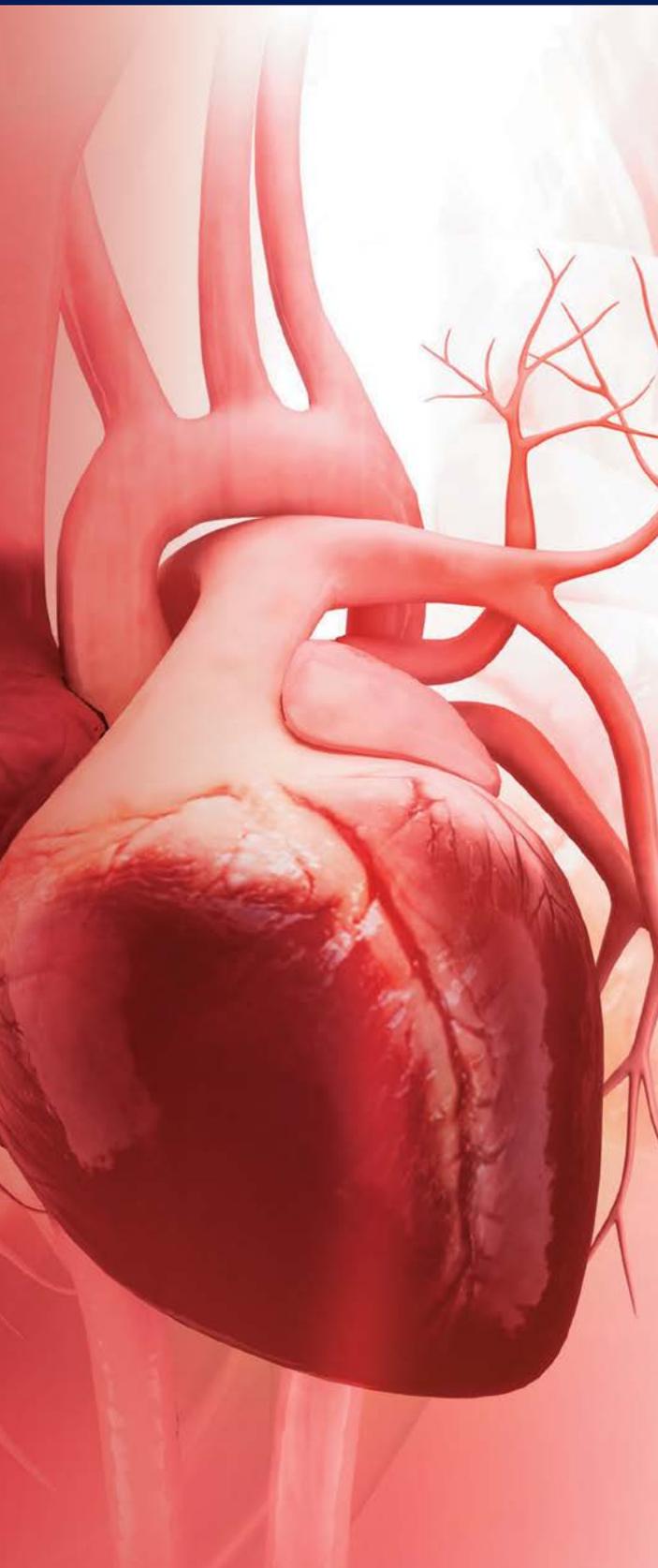


CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №6, 2021

VOL. 23, No. 6, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Иммунная тромбоцитопения и тромбозы.
Гематологический парадокс или клиническая
реальность?

■ Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов
у больных COVID-19

■ 10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки

■ Современная стратегия в лечении артериальной
гипертонии: комбинированная терапия
и фиксированные комбинации

■ Актуальность назначения тройной нейрогормональной
блокады в условиях реальной клинической практики:
роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

■ Комплексная терапия мультиморбидного пациента:
фокус на воспроизведенные препараты

■ Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми
заболеваниями. Отчет о проведении круглого стола

■ Дислипидемия. Барьеры на пути больного к выполнению
врачебных рекомендаций

■ Холтеровское мониторирование электрокардиограммы
у пациентов со стабильной ишемической болезнью
сердца: новые возможности

■ Клиническое значение определения биомаркера
крови ST2 у больных с хронической сердечной
недостаточностью

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

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

Главный редактор номера:

Чазова Ирина Евгеньевна,

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2021, том 23, №6

Аронов Давид Меерович,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
терапии и 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

Тереценко Сергей Николаевич,

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

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

Литературные редакторы-корректоры:

Ольга Мелентьева, Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 6, 2021

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

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

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

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

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editor-in-Chief of the issue:

Irina E. Chazova,

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

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 6

David M. Aronov,

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

Sergey A. Boytsov,

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

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

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

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

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)

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:
Olga Melenteva, Maria Manzyuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

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



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

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)
 Хаитов 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)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

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

ДЕРМАТОЛОГИЯ

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

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

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

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

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

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

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

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

РЕВМАТОЛОГИЯ

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

УРОЛОГИЯ

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

ФТИЗИАТРИЯ

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

ХИРУРГИЯ

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

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

INTERNAL MEDICINE

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

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 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 Yu. 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. Tsypin, 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. Simitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

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

PHTHYSIOLOGY

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

| | |
|--|---------------------|
| | ОБЗОР |
| Иммунная тромбоцитопения и тромбозы. Гематологический парадокс или клиническая реальность? | |
| Л.И. Дворецкий | 463 |
| | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ |
| Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 | |
| Л.И. Бурячковская, А.М. Мелькумянц, Н.В. Ломакин, О.А. Антонова, В.В. Ермишкин | 469 |
| | ОБЗОР |
| 10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки | |
| О.Д. Остроумова, В.Н. Буторов, Е.В. Миронова, Н.М. Долдо | 477 |
| | ОБЗОР |
| Современная стратегия в лечении артериальной гипертензии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации | |
| М.В. Леонова | 485 |
| | ОБЗОР |
| Актуальность назначения тройной нейрогормональной блокады в условиях реальной клинической практики: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов | |
| И.В. Жиров | 491 |
| | ОБЗОР |
| Комплексная терапия мультиморбидного пациента: фокус на воспроизведенные препараты | |
| В.Н. Ларина | 498 |
| | НОВОСТИ |
| Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отчет о проведении круглого стола | |
| А.О. Конради, Е.И. Баранова, В.С. Гуревич, Н.Э. Звартау, В.О. Константинов, Е.М. Нифонтов, А.Г. Обрезан, А.В. Панов, М.Ю. Ситникова | 504 |
| | ОБЗОР |
| Дислипидемия. Барьеры на пути больного к выполнению врачебных рекомендаций | |
| А.Б. Сумароков | 511 |
| | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ |
| Холтеровское мониторирование электрокардиограммы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: новые возможности | |
| Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, Т.В. Пинчук, О.Н. Андреева | 518 |
| | ОБЗОР |
| Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью | |
| А.М. Алиева, Т.В. Пинчук, И.И. Алмазова, О.А. Эттингер, Р.К. Валиев, М.А. Батов, И.Г. Никитин | 522 |

Contents

REVIEW

Immune thrombocytopenia and thrombosis. Hematological paradox or clinical reality?

Leonid I. Dvoretzky

463

ORIGINAL ARTICLE

Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients

Liudmila I. Buryachkovskaya, Arthur M. Melkumyants, Nikita V. Lomakin, Olga A. Antonova, Vladimir V. Ermiskin

469

REVIEW

10 years of ARISTOTLE trial: results and lessons

Olga D. Ostroumova, Vasiliy N. Butorov, Elena V. Mironova, Nikolai M. Doldo

477

REVIEW

Modern strategy in the treatment of arterial hypertension: combination therapy and fixed combinations

Marina V. Leonova

485

REVIEW

The relevance of prescribing triple neurohormonal blockade in real clinical practice: the role of mineralocorticoid receptor antagonists

Igor V. Zhirov

491

REVIEW

Complex therapy of a multimorbid patient: focus on the reproducible drugs

Vera N. Larina

498

NEWS

Tactics of management of patients with cardiovascular diseases. Roundtable report

Alexandra O. Konradi, Elena I. Baranova, Viktor S. Gurevich, Nadezhda E. Zvartau, Vladimir O. Konstantinov, Eugene M. Nifontov, Andrey G. Obrezan, Aleksei V. Panov, Maria Iu. Sitnikova

504

REVIEW

Dyslipidemia. Barriers on the way of the patient to the implementation of medical recommendations

Aleksander B. Sumarokov

511

ORIGINAL ARTICLE

Holter monitoring in patients with stable cad: new opportunities

Yurii N. Fedulaev, Irina V. Makarova, Tatiana V. Pinchuk, Olga N. Andreeva

518

REVIEW

Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure

Amina M. Alieva, Tatiana V. Pinchuk, Ilda I. Almazova, Olga A. Ettinger, Ramiz K. Valiev, Maxim A. Batov, Igor G. Nikitin

522

Иммунная тромбоцитопения и тромбозы. Гематологический парадокс или клиническая реальность?

Л.И. Дворецкий✉

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

Аннотация

Одной из особенностей первичной иммунной тромбоцитопении является развитие у больных тромбозов, частота которых превышает таковую в популяции. В обзоре приводятся эпидемиологические данные о тромбоэмболических событиях, патогенетические механизмы и факторы риска их развития, терапевтическая тактика у данной категории пациентов. В развитии тромбоэмболических событий у больных иммунной тромбоцитопенией приобретают значение патогенетические особенности самого заболевания (повышенная функциональная активность юных тромбоцитов, тромбоцитарные микрочастицы, антифосфолипидные антитела, активация комплемента, повышение уровня прокоагулянтов, снижение активности ADAMTS-13), наличие у больных коморбидных факторов риска тромбозов, тромбогенные побочные эффекты лекарственных препаратов, применяемых для лечения иммунной тромбоцитопении. Терапевтическая тактика ведения больных иммунной тромбоцитопенией с развитием тромбоэмболических событий заключается в коррекции количества тромбоцитов (глюкокортикоиды, препараты внутривенного иммуноглобулина) и назначении антитромботических средств с учетом клинической ситуации и количества тромбоцитов.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, тромбозы, кардиоваскулярные заболевания, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Иммунная тромбоцитопения и тромбозы. Гематологический парадокс или клиническая реальность? Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 463–468. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200758

REVIEW

Immune thrombocytopenia and thrombosis. Hematological paradox or clinical reality?

Leonid I. Dvoretzky✉

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

Abstract

One of the features of primary immune thrombocytopenia is the development of thrombosis in patients, the incidence of which exceeds that in the population. The review provides epidemiological data on thromboembolic events, pathogenetic mechanisms and risk factors for their development, therapeutic tactics in this category of patients. In patients with immune thrombocytopenia, the following factors are important for the development of thromboembolic events: the pathogenetic features of the disease itself (increased functional activity of young platelets, platelet microparticles, antiphospholipid antibodies, activation of complement, an increase in the level of procoagulants, a decrease in the activity of ADAMTS13), the presence of comorbid risk factors for thrombosis, thrombogenic adverse effects of drugs used to treat immune thrombocytopenia. Therapeutic tactics of managing patients with immune thrombocytopenia who develop thromboembolic events consists in correcting the number of platelets (glucocorticoids, intravenous immunoglobulin) and administration of antithrombotic agents, given the clinical situation and the number of platelets.

Key words: immune thrombocytopenia, thrombosis, cardiovascular diseases, anticoagulant therapy

For citation: Dvoretzky LI. Immune thrombocytopenia and thrombosis. Hematological paradox or clinical reality? Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 463–468. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200758

История иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) насчитывает столетия, на протяжении которых раскрывались многие тайны заболевания, менялись взгляды на его сущность, причины и механизмы развития, изучались особенности течения, осуществлялись эмпирические и патогенетические подходы к лечению. Основным клиническим проявлением ИТП являются кожные геморагии петехиально-пятнистого («синячкового») типа кровоточивости (петехии, экхимозы), возникающие после небольших травм или спонтанно. Наряду с «синячковостью» отмечаются носовые кровотечения, у женщин – меноррагии, реже – легочные и желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. К опасным осложнениям ИТП относятся внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, апоплексия яичника, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются обычно при снижении количества тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$.

По мере накопления опыта в изучении различных проявлений заболевания выявилась еще одна, на первый взгляд неожиданная особенность ИТП, – повышенная склонность больных к развитию тромботических осложнений. Казалось парадоксальным, что пациенты с ИТП, склонные обычно к кровоточивости, не защищены от развития тромботических процессов [1].

Эпидемиология тромбоэмболических событий при ИТП

Эпидемиологические исследования показали, что риск тромбоэмболических событий (ТЭС) у больных ИТП оказался выше, чем в популяции среди лиц с нормальным количеством тромбоцитов [2]. Развитие ТЭС у больных ИТП стало предметом специальных исследований и породило концепцию «тромбоцитопенической тромбофилии», озвученной в одной из публикаций под названием: «Является

Информация об авторе / Information about the author

✉ Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

✉ Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

ли ИТП тромбофилией?» [3]. В указанной статье подробно анализировались результаты 5 исследований, посвященных развитию ТЭС у больных ИТП и тактике ведения подобных пациентов [4–9]. В одном из этих 5 исследований [4] проведен сравнительный анализ частоты возникновения ТЭС на протяжении 47,6 мес среди 1070 больных ИТП и 4280 пациентов контрольной группы с нормальным количеством тромбоцитов. Скорректированное соотношение ТЭС в 2 группах составляло 1,58 (95% доверительный интервал – ДИ 1,01–2,48), 1,37 (95% ДИ 0,94–2,00) и 1,41 (95% ДИ 1,04–1,91) соответственно. Установлен повышенный риск инфаркта миокарда среди больных ИТП, а также прямая связь между выраженностью тромбоцитопении (ТЦП) и частотой ТЭС. По данным датского регистра, частота венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у больных ИТП выше (2,04; 95% ДИ 1,45–2,87), чем среди больных с нормальным количеством тромбоцитов, причем у 2 пациентов с выраженной ТЦП [5]. Приведенные данные свидетельствуют о повышенном риске ТЭС у больных ИТП даже при наличии выраженной ТЦП. В том же регистре [6] среди 379 больных ИТП с отсутствием в анамнезе ТЭС диагностировано 29 артериальных тромбозов (АТ) на протяжении 2551 персон-лет наблюдения. В группе сравнения 3790 больных с отсутствием ИТП АТ регистрировались у 254 за время 27 902 персон-лет наблюдения. Особенно высокий риск ТЭС при ИТП по сравнению с группой сравнения оказался у женщин (12,37/1000 и 6,48/1000 персон-лет соответственно).

При ретроспективном анализе с использованием базы данных крупной страховой компании США (3131 больной ИТП и 9392 пациента контрольной группы) частота ТЭС среди больных ИТП и в контрольной группе наблюдалась в 6,9 и 4,0% случаев соответственно [8]. Среди 205 больных ИТП частота ТЭС составляла 5% [9], а в другом исследовании ТЭС регистрировались у 6,9% больных ИТП [10]. В одном из китайских исследований при ретроспективном анализе 525 больных ИТП в возрасте старше 60 лет зарегистрировано 26 ТЭС, в том числе церебральные тромбозы (у 20), тромбозы периферических артерий (у 2), тромбозы глубоких вен (у 2), инфаркт миокарда (у 1), тромбозы мозговых сосудов в сочетании с тромбозами периферических артерий (у 1). У 10 пациентов развитие ТЭС наблюдалось во время лечения ИТП [11]. В более крупном исследовании, включавшем 986 больных ИТП, венозные и АТ наблюдались в 15 и 28 случаях соответственно в течение 3888 персон-лет наблюдения. Повышенный риск ТЭС при ИТП сохранялся после исключения некоторых факторов риска тромбозов [12].

ИТП и кардиоваскулярная коморбидность

Поскольку одним из факторов риска ТЭС являются кардиоваскулярные заболевания (КВЗ), внимание исследователей обращено на частоту и клиническое значение КВЗ при ИТП. Так, по данным датского популяционного исследования, риск смертности от КВЗ среди больных ИТП возрастает на 50% по сравнению с общей популяцией [13], что дало основание рассматривать ИТП как фактор риска развития КВЗ, которые, в свою очередь, вносят вклад в возникновение ТЭС.

В открытом популяционном исследовании, включающем 6591 больного ИТП и 24 275 лиц контрольной группы, сходной по возрасту, полу, индексу массы тела и курящему статусу, изучалась частота КВЗ, в том числе ишемической болезни сердца, инсультов, транзиторных ишемических атак, сердечной недостаточности [14]. В течение 6-летнего периода КВЗ диагностировались среди больных ИТП и в контрольной группе в 5,9 и 4,5% случаев соответственно с повышенным риском развития КВЗ у больных ИТП (кумулятивная частота 1,38; 1,23–1,55 при 95% ДИ). Кроме того, установлено, что спленэктомия (СЭ) у больных ИТП повы-

шала дальнейший риск КВЗ по сравнению с пациентами, не подвергавшимися СЭ.

Повышенная частота КВЗ среди больных ИТП подтверждена данными клинического регистра CARMEN [15]. При этом у 75,3% больных ИТП с момента диагностики заболевания выявлялся по крайней мере один фактор риска КВЗ, среди которых у 13,9% диагностирован сахарный диабет, 18% больных получали антиагреганты, а 39,2% – гипотензивную терапию.

По данным сравнительного двухцентрового исследования во Франции и Швеции, включающего 7225 и 2490 больных ИТП соответственно, кумулятивная частота АТ составляла 15,0 и 14,7 на 1000 персон-лет, а частота ВТЭ – 6,9 и 6,5 на 1000 персон-лет соответственно. В обеих странах факторами риска АТ являлись пожилой возраст, мужской пол и случаи АТ в анамнезе, а ВТЭ ассоциировались с возрастом и анамнестическими указаниями на ВТЭ. Кроме того, дополнительным фактором риска АТ у больных во Франции стал прием антитромбоцитарных препаратов, а ВТЭ чаще развивались на фоне злокачественных опухолей. У шведских пациентов ВТЭ возникали чаще при наличии хронической болезни почек и случаев ВТЭ в прошлом [16]. При анализе 303 больных ИТП в одном из японских исследований факторами риска ТЭС оказались лишь курение и наличие фибрилляции предсердий. Что касается факторов риска среди больных ИТП, выявленных в других исследованиях, то они не ассоциировались с развитием ТЭС. Эти данные позволяют предполагать наличие различных факторов риска ТЭС у японцев и лиц другой популяции [17].

В одной из последних статей по данной проблеме проанализированы 30 публикаций случаев ИТП с развитием 36 ТЭС за последние 10 лет [18]. Средний возраст больных составлял 51 год (3–81 год). У 1/2 больных диагностировалась хроническая ИТП (свыше 12 мес). В 20 (55,6%) из 36 эпизодов ТЭС количество тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, причем в 15 случаях – ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. У большинства (64%) больных возникли АТ (инфаркт миокарда, ишемический инсульт), реже – тромбозы глубоких вен. В 44% случаев до развития ТЭС лечение ИТП не проводилось, а остальные пациенты получали препараты внутривенных иммуноглобулинов, агонисты рецепторов тромбопэтина (АРТП) и глюкокортикостероиды – ГКС (17, 28 и 11% соответственно). Почти в 1/2 случаев выявлялись один или больше факторов риска тромбозов [18].

Механизмы тромботических осложнений при ИТП

В основе развития ТЭС при ИТП лежат многообразные механизмы и факторы риска, заключающиеся в самом заболевании, применяемом лечении и коморбидной патологии. Если препараты для лечения ИТП и наличие коморбидности являются дополнительными факторами риска ТЭС, то роль самой ИТП приобретает самостоятельное патогенетическое значение.

Одной из особенностей ИТП, определяющей склонность к тромбозам, является функциональная активность юных тромбоцитов, которые у больных ИТП характеризуются большими размерами и более высокой адгезивной способностью [19]. Примечательно, что тромбоциты у больных с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом имеют также большие размеры несмотря на снижение их общего количества [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что тромбоциты больших размеров, характерные для ИТП, являются фактором риска тромботических процессов.

В физиологическом процессе гемостаза принимают участие так называемые микрочастицы (МЧ) – гетерогенные мелкие везикулы с диаметром 100–1000 нмк, образующиеся в процессе активации или апоптоза тромбоцитов. МЧ обладают прокоагулянтным потенциалом, обусловленным воздействием фосфатидилсерина и экспрессией тканевого фактора. Показана патогенетическая роль МЧ моноцитов и

эндотелиальных клеток в развитии артериальных и венозных тромбозов [21, 22]. С учетом прокоагулянтных свойств МЧ представляются важными данные о выявлении МЧ у больных ИТП с наличием у некоторых из них антитромбоцитарных антител класса иммуноглобулина М [23]. Имеются сообщения о высоком уровне эритроцитарных и тромбоцитарных МЧ у 29 больных ИТП, среди которых у 8 произведена СЭ [24]. Повышенный уровень тромбоцитарных МЧ у больных ИТП ассоциировался с сосудистыми нарушениями в виде транзиторных ишемических атак с развитием когнитивных нарушений [25]. Кроме того, при развитии острого коронарного синдрома у больных ИТП выявлено повышенное содержание в тромбоцитах микрофрагментов, обладающих при попадании в циркуляцию повышенной провоспалительной и коагуляционной активностью [26–28]. Не исключено, что именно прокоагулянтная активность тромбоцитарных МЧ оказывает протективный эффект при ИТП, противодействуя кровоточивости. Возможно, этим объясняется факт невыраженности или отсутствия геморрагического синдрома у больных ИТП с выраженной ТЦП [29]. Еще одним из предполагаемых механизмов повышенного тромбообразования и развития ТЭС (инфаркт миокарда) у больных ИТП может быть повреждение эндотелия, вызванное аутоантителами, направленными против тромбоцитов и эндотелиальных клеток, между которыми существует, по-видимому, антигенная мимикрия [30].

Имеются данные, позволяющие обсуждать роль субклинического воспаления при ИТП, о чем свидетельствует повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [31, 32]. Если принять концепцию субклинического воспаления при ИТП, то вполне допустимо влияние провоспалительных цитокинов на процесс гемостаза, в частности активации коагуляции и склонности к повышенному тромбообразованию [33]. Однако является ли повышение уровня цитокинов причиной или следствием тромбоциточных процессов, остается окончательно не решенным вопросом [34].

Среди механизмов ТЭС при ИТП указывается на возможную роль антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину-1, волчаночный антикоагулянт), выявляемых у 25–75% больных ИТП [35].

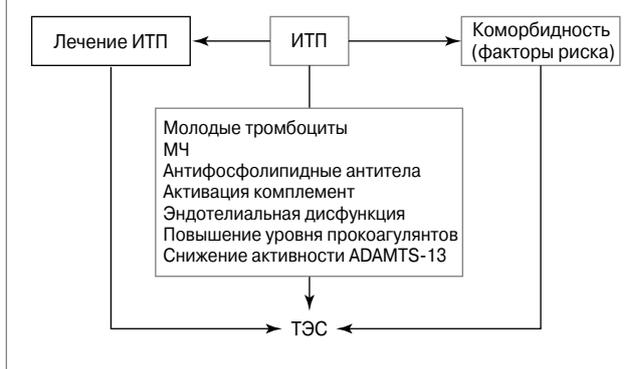
В то же время у 22–42% больных с антифосфолипидным синдромом наблюдается ТЦП [36], а у многих больных ИТП с наличием антифосфолипидных антител развивается антифосфолипидный синдром со свойственными ему ТЭС [37]. Определенное патогенетическое значение в развитии ТЭС у больных ИТП приобретает активность ADAMTS-13 (протеиназа, расщепляющая полимерные формы фактора Виллебранда на более мелкие мультимеры). Снижение активности ADAMTS-13, лежащее в основе развития тромбоциточных процессов при тромбоцитарной пурпуре, предрасполагает к повышенному тромбообразованию и у больных ИТП [38]. Сообщения о сочетании ИТП и тромбоцитарной пурпуре подтверждают роль ADAMTS-13 в развитии тромбозов при ИТП [39]. Кроме того, у больных ИТП выявляется повышенный уровень фактора Виллебранда, что также вносит свой вклад в развитие тромбоциточных процессов у данной категории пациентов [40].

Лечение ИТП как фактор риска тромбозов

Методы лечения ИТП включают ГКС, препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ПВИГ), СЭ, АРТП. Каждый из указанных методов лечения рассматривается как потенциальный фактор риска ТЭС у больных ИТП.

СЭ. Впервые внимание на возникновение артериальных и венозных тромбозов при ИТП обращено у больных, которым выполнялась СЭ как один из методов лечения заболевания [41]. Повышенный риск тромбозов у данной

Рис. 1. Механизмы развития ТЭС у больных ИТП (адаптировано [55]).



категории пациентов пытались объяснить нередко возникающим постспленэктомическим тромбоцитозом. Однако частота тромбоциточных процессов среди пациентов с ИТП выше по сравнению с больными после СЭ по поводу других гематологических заболеваний [42]. Результаты двух крупных исследований подтвердили высокий риск венозных и АГ у больных с ИТП, которым проводилась СЭ [12, 43]. При анализе 1762 больных ИТП, наблюдавшихся в течение 5 лет после СЭ, риск венозного тромбоэмболизма в 2,7 раза выше по сравнению с сопоставимой группой лиц с ИТП, которым СЭ не проводилась [43]. В то же время, по другим данным, частота ТЭС одинакова как у спленэктомированных пациентов с ИТП, так и среди лиц, не подвергавшихся СЭ [4]. По данным более чем 10-летнего катамнеза 83 больных ИТП, подвергнутых СЭ, частота венозного тромбоэмболизма выше, чем среди лиц контрольной группы (13 и 2 соответственно; $p=0,005$), причем СЭ оказалась независимым фактором риска развития ТЭС у больных ИТП после СЭ [44].

ПВИГ считаются лечебным средством 1-го ряда при лечении больных ИТП, особенно в случаях выраженной ТЦП и высоком риске жизнеугрожающих кровотечений. Наряду с известными побочными эффектами ПВИГ (лихорадка, ознобы, гипотония) описаны случаи тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, АГ при использовании ПВИГ у больных с различной патологией, в том числе ИТП [45, 46]. Частота ТЭС составляет 0–3% на 1 больного и 0,15–1,2% на курс лечения, причем АГ наблюдаются в 4 раза чаще венозных, преимущественно у лиц пожилого возраста и при наличии факторов риска ТЭС [45]. Считается, что основными механизмами ТЭС на фоне применения ПВИГ являются: повышение вязкости крови, сохраняющееся на 4–5-й день после отмены ПВИГ; активация тромбоцитов (увеличение высвобождения адезиндифосфата и агрегации тромбоцитов), продемонстрированная *in vitro*; спазм артерий [47]. После описания первого случая ТЭС, оказавшегося фатальным для больного ИТП, леченного ПВИГ [48], в литературе публиковались отдельные случаи ТЭС у больных ИТП, получавших ПВИГ [49]. Однако описанные случаи ТЭС на фоне применения ПВИГ и отсутствие данных метаанализа пока не позволяют говорить о причинно-следственных связях между применением ПВИГ и развитием ТЭС у больных ИТП [50], тем более что у описанных больных имелись дополнительные факторы риска ТЭС (атеросклероз, сахарный диабет и др.).

АРТП (ромиплостим, элтромбопаг), использующиеся при различных ТЦП, являются факторами риска ТЭС у больных ИТП [51]. Результаты метаанализа 15 исследований, включавших 3026 больных, получавших АРТП по поводу ТЦП различного происхождения, показали достоверно более высокую частоту развития ТЭС (3,69%) по сравнению с контрольной группой (1,46%) [52].

Рис. 2. Алгоритм лечения больных ИТП с использованием антикоагулянтов (адаптировано [46]).

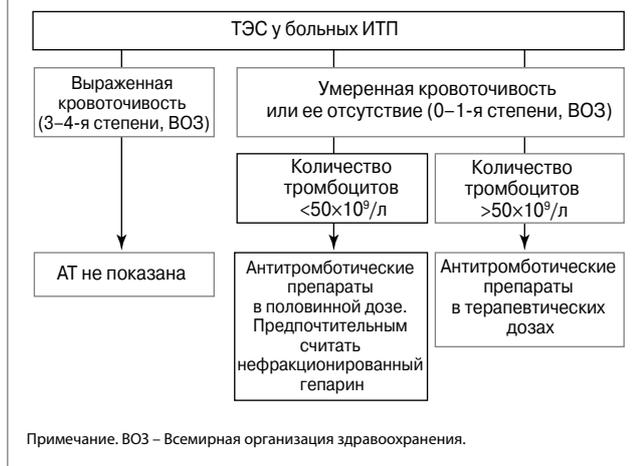


Таблица 1. Оценка степени риска тромбозов и кровотечений у больных ИТП (адаптировано [57])

| Оценка риска | Счет баллов |
|--|--|
| <i>Факторы риска тромбоза</i> | |
| Высокий риск тромбоза ¹ | +1 |
| Недавнее лечение ИТП ² | +1 |
| <i>Факторы риска кровотечений</i> | |
| Количество тромбоцитов <20×10 ⁹ /л | -1 |
| Большие кровотечения (исключая кожные геморрагии) ³ | -1 |
| Суммарный счет баллов | 0 или положительное число – риск тромбозов |
| | Отрицательное число – риск кровотечений |

¹Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, диабет, перенесенный инсульт, сосудистая патология, рецидивирующие или паранеопластические тромбозы, наличие «антифосфолипидных» антител; ²ПВИГ за 2 нед, АРТП или СЭ за 4 нед до развития ТЭС; ³2-я степень кровоточивости при ИТП [58].

ГКС. У 19 из 26 больных ИТП, леченных ГКС, наблюдались ТЭС, среди которых у 9 диагностировались артериальные и венозные тромбозы, из которых 7 человек получали ГКС [53]. В другом исследовании среди 40 ТЭС у больных ИТП (преимущественно тромбозы глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии) 20 случаев ТЭС диагностировались у больных, получающих лечение ГКС, что подтверждало высокий риск венозных тромбозов при лечении системными ГКС [54].

Таким образом, механизм развития ТЭС у больных ИТП носит многофакторный характер, включая различные патогенетические факторы самого заболевания ИТП, лечебные факторы, а также коморбидные факторы риска (рис. 1).

Ведение больных ИТП с факторами риска тромбозов

Основная проблема ведения больных ИТП с наличием тромбозов заключается в принятии решения о назначении антикоагулянтов с учетом повышенного риска кровоточивости. Между тем тактика ведения больных ИТП с ТЭС не определена клиническими рекомендациями и основана исключительно на эмпирическом подходе. В большинстве опубликованных за последние 10 лет 30 случаях ИТП с развитием ТЭС больные получали антикоагулянты, антиагреганты (в том числе при количестве тромбоцитов ниже 50×10⁹/л) наряду с лечением ИТП [18]. С целью повышения количества тромбоцитов рекомендуется назначение ГКС или ПВИГ. В качестве антикоагулянтов рекомендовано назначение гепарина, преимущественно нефракционированного, при повышении количества тромбоцитов более 45×10⁹/л [56].

Среди включенных в специальный регистр 314 больных ИТП 13 человек получали антикоагулянтную терапию (АКТ) при количестве тромбоцитов <50×10⁹/л. Показаниями для АКТ стали фибрилляция предсердий [6] или венозные тромбозы [7]. Также 4 пациента получали антитромбоцитарные препараты. Медиана наблюдения составила 9 мес, в течение которых принималось решение об отмене или продолжении АКТ. У 10 пациентов АКТ отменена в связи с выраженной ТЦП (количество тромбоцитов от 1 до 40×10⁹/л, в среднем 14×10⁹/л), сильными кровотечениями. После отмены АКТ у 6 (60%) из 10 пациентов рецидивировали ТЭС, 2 из которых оказались фатальными. В 3 случаях АКТ продолжалась при среднем количестве тромбоцитов 38×10⁹/л (7×10⁹/л–38×10⁹/л). Дополнительные методы лечения ИТП назначались 17 больным [57]. В табл. 1 приводится количественная оценка риска тромбозов и кровотечений у больных ИТП при принятии решения о проведении АКТ.

Общие рекомендации для ведения больных ИТП с развитием ТЭС сводятся к следующим [59]:

- назначение ГКС или ПВИГ при выраженной ТЦП для достижения количества тромбоцитов выше 50×10⁹/л;
- назначение АРТП при неэффективности ГКС или снижении эффекта ПВИГ;
- при наличии жизнеугрожающих кровотечений или кровотечений, требующих гемотрансфузий, АКТ не показана;
- назначение АКТ больным с отсутствием кровотечения, петехий, гематом, при стабильных показателях гемоглобина;
- при количестве тромбоцитов выше 50×10⁹/л назначение АКТ в стандартных терапевтических дозах;
- при количестве тромбоцитов ниже 50×10⁹/л назначение АКТ в половинных дозах;
- у больных с ВТЭ при высоком риске рецидива и отсутствии быстрого повышения количества тромбоцитов на фоне терапии ГКС следует рассмотреть вопрос об имплантации кава-фильтра;
- дальнейшая тактика АКТ определяется развитием или появлением кровоточивости и динамикой количества тромбоцитов. На рис. 2 представлен алгоритм АКТ у больных ИТП с наличием ТЭС.

Заключение

Одной из особенностей иммунной ТЦП наряду с кровоточивостью является развитие артериальных и венозных тромбозов, частота которых превышает таковую в общей популяции. Тромбозы возникают даже у больных с выраженной ТЦП. В развитии тромботических процессов приобретают значение различные факторы, в том числе патогенетические особенности самого заболевания, наличие у больных коморбидных факторов риска тромбозов, тромбогенные побочные эффекты лечения иммунной ТЦП. Ведение больных с иммунной ТЦП с наличием ТЭС заключается, с одной стороны, в коррекции количества тромбоцитов (ГКС, препараты внутривенного иммуноглобулина), а с другой – назначении антикоагулянтов, антиагрегантов с учетом клинической ситуации и количества тромбоцитов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93. DOI:10.1001/archinte.158.6.585

2. Doobaree I, Nandigam R, Bennett D, et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2016;97(4):321-30. DOI:10.1111/ejh.12777
3. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016;91(1):39-45. DOI:10.1002/ajh.24234
4. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010;95(7):1167-75. DOI:10.3324/haematol.2009.018390
5. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2011;152(3):360-2. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x
6. Norgaard M, Severinsen M, Maegaek M, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012;159:109-11. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09231.x
7. Norgaard M, Cetin K, Maegaek ML, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2016;174(4):639-42. DOI:10.1111/bjh.13787
8. Enger C, Bennett D, Forssen U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2010;92(2):289-95. DOI:10.1007/s12185-010-0636-3
9. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol.* 2004;76(3):205-13. DOI:10.1002/ajh.20104
10. Bennett D, Forssen U, Enger C, Nelson J. Risk of thromboembolic events (TE) among patients with chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Haematologica.* 2008;93.
11. Zhou H, Fu R, Wang H, et al. Immune thrombocytopenia in the elderly: clinical course in 525 patients from a single center in China. *Ann Hematol.* 2013;92(1):79-87. DOI:10.1007/s00277-012-1567-2
12. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost.* 2014;12(8):1266-73. DOI:10.1111/jth.12636
13. Frederiksen H, Maegaek M, Norgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2014;166(2):260-7. DOI:10.1111/bjh.12869
14. Chandan JS, Thomas T, Lee S, et al. The association between idiopathic thrombocytopenic purpura and cardiovascular disease: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):474-80. DOI:10.1111/jth.13940
15. Moulis G, Germain J, Comont T, et al. CARMEN Investigators Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol.* 2017;92(6):493-500. DOI:10.1002/ajh.24702
16. Ekstrand C, Linder M, Baricault B, et al. Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia – Results from two nationwide cohorts. *Thromb Res.* 2019;178:124-31. DOI:10.1016/j.thromres.2019.04.016
17. Ito S, Fujiwara S, Ikeda T, et al. Evaluation of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2020;99(1):49-55. DOI:10.1007/s00277-019-03886-6
18. Rasheed M, Soliman AT, Yassin MA. Thrombosis in Patients with Immune Thrombocytopenia, Review of Literature. *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):9-10. DOI:10.1182/blood-2020-136513
19. Rand ML, Dean JA. Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 1998;424:57-60. DOI:10.1111/j.1651-2227.1998.tb01236.x
20. Enderl G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117(2):399-404. DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03441.x
21. Lacroix R, Dubois C, Leroyer AS, et al. Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):24-35. DOI:10.1111/jth.12268
22. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1467-71. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.075
23. Nomura S, Yanabu M, Kido H, et al. Antiplatelet autoantibody-related microparticles in patients with idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1991;62:103-7. DOI:10.1007/BF01702922
24. Sewify EM, Sayed D, Abdel Aal RF, et al. Increased circulating red cell microparticles (RMP) and platelet microparticles (PMP) in immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2013;131(2):e59-63. DOI:10.1016/j.thromres.2012.11.021
25. Ahn YS, Horstman LL, Jy W, et al. Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2002;107(6):337-44. DOI:10.1016/s0049-3848(02)00337-7
26. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The involvement of circulating microparticles in inflammation, coagulation and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol.* 2010;26(4):140-5. DOI:10.1016/s0828-282x(10)70371-8
27. Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, et al. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(3):336-40.
28. Ichijo M, Ishibashi S, Ohkubo T, et al. Elevated platelet microparticle levels after acute ischemic stroke with concurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):587-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.032
29. Boulware R, Refaai MA. Why do patients with immune thrombocytopenia (ITP) experience lower bleeding events despite thrombocytopenia? *Thromb Res.* 2020;187:154-8. DOI:10.1016/j.thromres.2020.01.020
30. Fruchter O, Blich M, Jacob G. Fatal acute myocardial infarction during severe thrombocytopenia in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med Sci.* 2002;323(5):279-80. DOI:10.1097/0000441-200205000-00010
31. Zhu X, Ma D, Zhang J, et al. Elevated interleukin-21 correlated to Th17 and Th1 cells in patients with immune thrombocytopenia. *J Clin Immunol.* 2010;30(2):253-9. DOI:10.1007/s10875-009-9353-1
32. Semple JW. Infections, antigen-presenting cells, T cells, and immune tolerance: their role in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1177-92. DOI:10.1016/j.hoc.2009.08.007
33. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(Suppl. 2):S26-34. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21
34. Christiansen SC, Naess IA, Cannegieter SC, et al. Inflammatory cytokines as risk factors for a first venous thrombosis: a prospective population-based study. *PLoS Med.* 2006;3(8):e334. DOI:10.1371/journal.pmed.0030334
35. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011;20(2):165-73. DOI:10.1177/0961203310395051
36. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008;22(4):187-94. DOI:10.1016/j.blre.2008.03.005
37. Diz-Küçükkaya R, Hachianefioğlu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001;98(6):1760-4. DOI:10.1182/blood.v98.6.1760
38. Thachil J, Callaghan T, Martlew V. Thromboembolic events are not uncommon in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2010;150(4):496-7. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08234.x
39. Baron BW, Martin MS, Sucharetza BS, et al. Four patients with both thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune thrombocytopenic purpura: the concept of a mixed immune thrombocytopenia syndrome and indications for plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001;16(4):179-85. DOI:10.1002/jca.1031
40. Kim WH, Park JB, Jung CW, Kim GS. Rebalanced hemostasis in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2015;26(1):38-42. DOI:10.3109/09537104.2013.869312
41. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* 2004;104(4):956-60. DOI:10.1182/blood-2003-11-3908
42. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012;158(1):16-29. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x
43. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(23):4782-90. DOI:10.1182/blood-2012-12-467068
44. Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(48):e5098. DOI:10.1097/MD.0000000000005098
45. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(5):313-8. DOI:10.1097/01.mbc.0000172694.85233.a8
46. Takagi S, Suzuki I, Watanabe S. Risk of Thromboembolism in Patients with Immune Thrombocytopenia. *J Hematol Thromb Dis.* 2015;3:185. DOI:10.4172/2329-8790.1000185
47. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus.* 2005;14(10):802-8. DOI:10.1191/0961203303lu2168rr
48. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet.* 1986;2(8500):217-8. DOI:10.1016/s0140-6736(86)92511-0
49. Rungjirajitranon T, Owattanapanich W. A serious thrombotic event in a patient with immune thrombocytopenia requiring intravenous immunoglobulin: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13:25. DOI:10.1186/s13256-018-1955-x
50. Alexandrescu DT, Dutcher JP, Hughes JT, et al. Strokes after intravenous gamma globulin: thrombotic phenomenon in patients with risk factors or just coincidence? *Am J Hematol.* 2005;78(3):216-20.
51. Satoh T, Saotome M, Suwa K, et al. Recurrent Coronary Thrombus in a Patient with Chronic Immune Thrombocytopenia with Treatment Using Ertrombopag. *Case Rep Cardiol.* 2019;2019:2756319. DOI:10.1155/2019/2756319
52. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2015;145(12):511-9. DOI:10.1016/j.medcli.2015.03.014

53. Girolami A, de Marinis GB, Bonamigo E, et al. Arterial and venous thromboses in patients with idiopathic (immunological) thrombocytopenia: A possible contributing role of cortisone-induced hypercoagulable state. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(6):613-8.
54. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161-71. DOI:10.1182/blood-2008-04-150078
55. Jain A, Saluja S, Chaudhry S, Gupta DK. Recurrent Arterial and Venous Thrombosis in Chronic Immune Thrombocytopenia: Clinical Paradox and Therapeutic Challenges. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019;35(3):590-2. DOI:10.1007/s12288-019-01136-3
56. McCrae K. Immune Thrombocytopenia with Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis: Recommendations for Bone Marrow Aspirate and Biopsy. *The Hematologist*. 2011;8:6. DOI:10.1182/hem.V8.6.1208
57. Balitsky A, Kelton J, Arnold D. Managing antithrombotic therapy in immune thrombocytopenia: development of the TH2 risk assessment score. *Blood*. 2018;132(25):2684-6. DOI:10.1182/blood-2018-08-868406
58. Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol*. 2007;138(2):245-8. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x
59. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation—maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol*. 2013;50(Suppl. 1):S83-8. DOI:10.1053/j.seminhematol.2013.03.020

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19

Л.И. Бурячковская^{✉1}, А.М. Мелькумянц¹, Н.В. Ломакин², О.А. Антонова¹, В.В. Ермишкин¹

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

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная РНК-вирусом SARS-CoV-2, характеризуется не только поражением дыхательного тракта, но и серьезными повреждениями эндотелия и нарушениями в системе гемостаза. Мы исследовали изменение картины клеточных элементов крови при поступлении больных в стационар и при выписке из него.

Материалы и методы. У 31 больного с подтвержденным диагнозом COVID-19 средней тяжести и тяжелого течения – 28 и 3 человек соответственно, проходивших лечение в специализированной клинике, брали кровь из кубитальной вены при поступлении и перед выпиской из стационара и исследовали ее с помощью сканирующей электронной микроскопии и поточной цитофлуометрии.

Результаты. Электронная микроскопия крови больных показала, что при поступлении в стационар у всех пациентов в крови присутствует значительное число (в 40–100 раз превышающее величину, характерную для здоровых лиц) циркулирующих, поврежденных вирусом эндотелиальных клеток. Эти клетки больных отличает присутствие на мембране многочисленных отверстий, сопоставимых по диаметру с размером суперкапсида вируса SARS-CoV-2, что доказывает факт проникновения вируса в эндотелиальную клетку, где он реплицируется, после чего выходит в кровоток. Результатом такого повреждения эндотелия является денудация сосудов, приводящая к увеличению их проницаемости, развитию отека тканей и воспаления, активации тромбоцитов и выраженному усилению тромбообразования. Такие нарушения сохраняются у части больных и при их выписке из стационара. Показано, что при COVID-19 происходит образование эритроцитарных монетных столбиков (сладжей), способных закупоривать микрососудистое русло, нарушая снабжение тканей кислородом. В крови 80,6% больных как при поступлении, так и при выписке наблюдалась выраженная трансформация части эритроцитов в эхиноциты.

Заключение. Несмотря на нормализацию основных лабораторных параметров, характерных для воспаления, негативные эффекты, вызванные вирусом, не элиминируются. Это может служить причиной возникновения так называемого постковидного синдрома, который поражает людей, переболевших COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, электронная микроскопия, цитофлуометрия, десквамация эндотелия, циркулирующие эндотелиоциты, эритроцитарные сладжи, эхиноциты

Для цитирования: Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 469–476. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200939

ORIGINAL ARTICLE

Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients

Liudmila I. Buryachkovskaya^{✉1}, Arthur M. Melkumyants¹, Nikita V. Lomakin², Olga A. Antonova¹, Vladimir V. Ermiskin¹

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

²Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Caused by SARS-CoV2 virus coronavirus disease (COVID-19) is characterized not only by the lung deterioration but by serious injury of vascular endothelium and system of hemostasis. We investigated changes in blood cellular elements in patients at admission and discharge from the hospital. **Materials and methods.** Samples of venous blood of 31 patients of the hospital with a confirmed diagnosis of COVID-19 (28 with average and 3 with severe degree) were analyzed using electron microscopy and citofluometry. The blood was taken from cubital vein at admission and on discharge the patients.

Results. Electron microscopy showed that at admission to the hospital the number of circulating endothelial cells in all patients was significantly (40–100 times) greater compared to healthy persons. Numerous fenestrae are revealed in EC membrane. Their diameter comparable to the size of supercapsid in SARS-CoV-2 virus which attests the penetration of the virus into EC where it replicated and returned to circulation. As a result, the blood vessels denuded, their permeability increased resulting in tissue edema, inflammation, activation of the platelets, and pronouncedly augmented thrombosis. Infection with COVID-19 provoked formation of stacked (aggregated) red blood cells capable to clog microvascular bed and to diminish oxygen supply to the tissues. In some patients, such abnormalities persisted even on discharge from the hospital

Информация об авторах / Information about the authors

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

Мелькумянц Артур Маркович – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-2948-5382

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

Антонова Ольга Александровна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-5740-0409

Ермишкин Владимир Вячеславович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3965-0233

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

Arthur M. Melkumyants – D. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0003-2948-5382

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

Olga A. Antonova – Res. Officer, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-5740-0409

Vladimir V. Ermiskin – Cond. Sci. (Biol.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3965-0233

Conclusion. Analysis of the blood on discharge from the hospital showed that despite normalization of basic hematological parameters characteristic of inflammation, the virus-induced negative effects were not entirely eliminated. These sequelae can provoke the post-COVID syndrome in patients who endured COVID-19.

Keywords: coronavirus disease, endothelium, circulating endotheliocytes, erythrocyte slages, electron microscopy, flow cytometry

For citation: Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, Antonova OA, Ermiskin VV. Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 469–476. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200939

Введение

В конце 2019 г. в китайской провинции Хубей вспыхнула коронавирусная инфекция (COVID-19), охватившая в течение 2 мес весь мир (пандемия объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г.). Вызывающий это заболевание одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2 приводит в 15–20% случаев к тяжелому поражению легких – двухсторонней вирусной пневмонии, сопровождающейся высокой лихорадкой, сильным сухим кашлем и высокой летальностью, поскольку пневмония часто осложняется острым респираторным дистресс-синдромом или полиорганной недостаточностью [1–5].

Однако по мере накопления клинического опыта стало понятно, что болезнь характеризуется не только поражением дыхательного тракта, но и серьезными нарушениями в работе сердечно-сосудистой системы (ССС), проявляющимися в виде острых инфарктов миокарда, инсультов, миокардитов, перикардитов и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [5, 6]. Также инфекция сопровождается серьезными нарушениями в системе гемостаза, приводящими к развитию артериальных и венозных тромбозов [7]. Помимо поражения ССС болезнь часто характеризовалась острым поражением почек [8], печени, симптомами со стороны других органов желудочно-кишечного тракта [9], тяжелой неврологической симптоматикой [10]. Постепенно на основе клинического опыта и данных патологоанатомических исследований сложилось четкое представление о том, что тяжелые формы этой вирусной инфекции отличаются выраженной коагулопатией, гипоксией и дисфункцией эндотелия [11, 12]. И если первоначально все внимание клиницистов и исследователей было сосредоточено на нарушениях функции дыхания, состояния легких и сосудов малого круга, то уже к апрелю 2020 г. стало понятно, что особое внимание при попытках лечения этой патологии следует уделить нарушениям системы крови и кровообращения. Многие авторы стали рассматривать возникшее заболевание не только как пневмонию, но главным образом как коагулопатию и васкулит или более конкретно – эндотелиит [2]. Некоторые отечественные исследователи полагают, что для тяжелых случаев COVID-19 характерна клиническая картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [13].

Представления об особой роли эндотелия в развитии патологических процессов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 имеют совершенно ясное основание. Еще в первых исследованиях нового коронавируса было установлено, что так же, как и его предшественник, вирус SARS-CoV, вызвавший в 2002 г. эпидемию атипичной пневмонии, в легких он связывается с локализуемым на бронхиальном и альвеолярном эпителии рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [14]. Проходя через альвеолярно-капиллярную мембрану, вирус попадает в сосудистое русло и далее, перемещаясь с током крови, может достигнуть других органов, на эндотелии сосудов которых в достаточной мере представлен рецептор АПФ-2.

О справедливости такого предположения до настоящего времени свидетельствуют исключительно данные клинических наблюдений, биохимических анализов крови и патологоанатомических исследований [15]. В исследовании, результаты которого излагаются в этой статье, мы выяснили, как изменяются картина крови и состояние эндотелио-

цитов, включая их количество в венозной крови больных COVID-19, находящихся на лечении в специализированной клинике.

Материалы и методы

В одностороннее проспективное наблюдательное исследование включили больных (31 человек) с подтвержденным диагнозом COVID-19, проходивших лечение с 25.05.2020 по 22.07.2020 в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой».

Перед добавлением в исследование, которое проводили в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией, пациенты подписывали информированное согласие своего участия. Протокол исследования одобрил локальный этический комитет ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой».

Состояние 28 пациентов, принявших участие в исследовании, при поступлении по данным компьютерной томографии легких и оксиметрии было средним, у 3 – тяжелым. Сведения о больных, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

У всех участников исследования при поступлении определяли основные антропометрические параметры, температуру тела, состояние гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление и дыхательную функцию (частоту дыханий, насыщение артериальной крови кислородом – SpO₂). Регистровали ЭКГ и брали венозную кровь для клинического анализа, определения основных биохимических показателей (печеночные ферменты, креатинин, водородный показатель – рН, лактат), факторов воспаления (С-реактивный белок – СРБ, скорость оседания эритроцитов – СОЭ, фибриноген, интерлейкин-6, ферритин, прокальцитонин), а также для установления коагулологических параметров (D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, активность анти-Ха).

Далее в ходе лечения у пациентов ежедневно фиксировали показатели, характеризующие функцию ССС и дыхательной системы, и не реже 1 раза в 3 дня повторяли забор крови для проведения анализов.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

| Характеристика | Исходные данные (n=31) |
|--|--|
| Пол, абс. (%) | Мужчины – 19 (61,3), женщины – 12 (38,7) |
| Возраст, лет | 59,3 (27–83) |
| ИМТ, кг/м ² | 29,4 (19,2–42,0) |
| <i>Сопутствующие заболевания, абс. (%)</i> | |
| Онкология | 7 (22,6) |
| Артериальная гипертензия | 14 (45,2) |
| Сахарный диабет 2-го типа | 2 (7,2) |
| Ишемическая болезнь сердца | 4 (22,9) |
| Хроническая болезнь почек | 1 (12,9) |
| Хроническая сердечная недостаточность | 2 (7,2) |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 2 (7,2) |
| Ожирение | 6 (19,4) |
| Курение | 1 (3,6) |

Таблица 2. Основные регистрируемые параметры и данные анализов крови больных

| | При поступлении (n=31) | Перед выпиской (n=31) | p |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| ЧСС, мин ⁻¹ | 85,2±2,7 | 76,2±1,9 | <0,05 |
| Частота дыхания, мин ⁻¹ | 17,8±0,9 | 17,0±0,7 | n.s. |
| Температура, °C | 37,6±0,3 | 36,5±0,4 | <0,01 |
| SpO ₂ , % | 96,4±0,8 | 97,2±0,5 | n.s. |
| Гемоглобин, г/л | 135,2±3,9 | 128,4±2,7 | n.s. |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,1±1,9 | 6,1±1,6 | n.s. |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 189,5±9,6 | 236,1±10,8 | <0,01 |
| Лимфоциты, % | 23,6±3,1 | 30,7±3,7 | <0,05 |
| Нейтрофилы, % | 66,4±4,7 | 57,6±5,2 | n.s. |
| СОЭ, мм/ч | 28,2±1,9 | 23,5±1,7 | <0,05 |
| СРБ, мг/л | 21,1±4,2 | 3,2±1,1 | <0,01 |
| Креатинин | 91,9±2,9 | 90,0±2,6 | n.s. |
| pH крови | 7,34±0,02 | 7,38±0,02 | n.s. |
| Лактат | 2,7±0,5 | 3,1±0,4 | n.s. |
| D-димер, нг/л | 472,1±14,3 | 231,3±10,7 | <0,01 |
| Фибриноген, г/л | 4,7±0,7 | 3,8±0,4 | <0,05 |
| Ферритин, мкг/л | 247,4±18,2 | 363,1±22,3 | <0,01 |

Примечание: n.s. – нет значимого различия.

Для лечения больных использовали противовирусные препараты (фавипиравир, гидроксихлорохин), ингибиторы активности провоспалительных цитокинов (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб), кислород. Всем пациентам для предотвращения тромбообразования вводили подкожно низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) в дозе 0,4–0,8 мл/сут, а 16 больным внутривенно – сулодексид (600 ЛЕ/сут).

Взятие крови для электронной микроскопии

Кровь больных при поступлении и перед выпиской из стационара брали из кубитальной вены в пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с 3,2% раствором цитрата натрия так, чтобы соотношение антикоагулянта к количеству крови было 1:9. Непосредственно после взятия 0,5 мл цельной крови предварительно фиксировали в 4,5 мл 0,1% глутарового альдегида (Sigma). После частичного оседания эритроцитов в течение 20 мин при комнатной температуре 20 мкл крови из верхнего слоя с клетками помещали в 300 мкл 2,5% глутарового альдегида для полного закрепления и дальнейшего исследования с помощью сканирующей электронной микроскопии. В качестве подложек для рассмотрения использовали поликарбонатные фильтры (Isopore Membrane Filters) с диаметром 0,22–0,45 мкм. Такой подход позволил максимально сохранить все клетки крови и проводить подсчет их количества в заданном объеме. Для этого вырезали сегмент 1/4 фильтра, на котором осели клетки из объема 5 мкл крови, и среди них считали общее число эндотелиальных клеток (ЭК). Исследование проводили на сканирующем электронном микроскопе Inspect F50 FEI с энергодисперсионным спектрометром-анализатором Oxford X-Max 80.

Оценка количества циркулирующих ЭК в крови методом поточной цитофлуометрии

Для более точного определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 1 мл венозной крови образцы крови исследовали на поточном цитометре FACS

Canto II (Becton Dickinson, США). Количество ЦЭК определяли методом последовательного гейтирования, который мы модифицировали так, что он позволял определять не только целостные, но и поврежденные ЭК*. При подсчете ЦЭК использовали флуоресцентные моноклональные антитела против антигенов CD45 (панлейкоцитарный маркер), CD42b (маркер для идентификации тромбоцитов) и CD31 (маркер ЭК). Модифицированный нами метод позволяет учитывать не только зрелые целостные ЭК, циркулирующие в крови, но и в том числе безъядерные клеточные «каркасы».

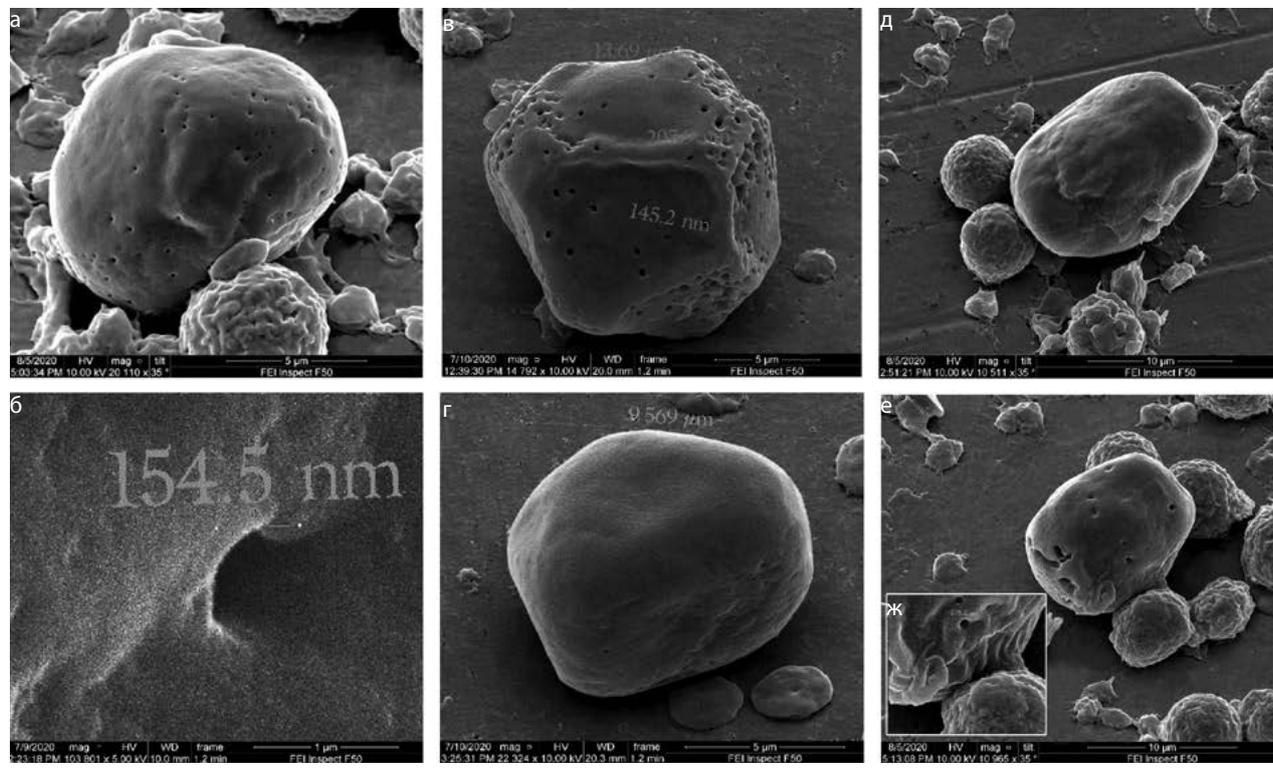
В 50 мкл образца цельной крови вносили антитела с флуоресцентной меткой, инкубировали 30 мин в темноте при комнатной температуре, после чего для лизиса эритроцитов в пробу вносили 900 мкл холодной (4°C) бидистиллированной воды и пипетировали 20–30 с. Изотоничность клеточной суспензии восстанавливали внесением 300 мкл 0,6 М раствора хлорида натрия. Объем доводили до 2 мл раствором 2% бычьего сывороточного альбумина (Sigma) в фосфатном буфере при pH 7.4. Далее клетки осаждали центрифугированием (300 г, 5 мин) при комнатной температуре и ресуспендировали для анализа в конечном объеме 300 мкл 1% раствора параформальдегида в 2% растворе бычьего сывороточного альбумина. Непосредственно перед анализом в пробу вносили 50 мкл частиц для счета размером 10 мкм с известной концентрацией (флуоросферы Flow-Count Fluorospheres, Beckman Coulter, США). Сбор и анализ данных проводили с использованием программного обеспечения CELLQuest (Becton Dickinson).

Статистическая обработка результатов

Все данные представлены в виде среднего значения (\pm) и средней ошибки среднего ($\pm m$). Поскольку особый интерес для нас представляли различия в значениях параметров при поступлении и при выписке больных, значения до начала и после окончания терапии сравнивали, используя непараметрический тест Манна–Уитни. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

*Способ определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток и активированных тромбоцитов. Патентная заявка 2021105482, 03.03.2021.

Рис. 1. Эндотелиоциты в крови, взятой из кубитальной вены: а – ЭК больного COVID-19 с характерными отверстиями на мембране; б – отверстие в мембране той же клетки, соответствующее размеру суперкапсида вируса SARS-CoV-2 (ув. 103 тыс.); ЦЭК 2 клинически сходных больных (в – г; д – е и ж). Фотографии б и д сделаны при поступлении, г, е и ж – при выписке. У обоих больных при поступлении SpO₂ 97%, снижение СРБ в ходе лечения происходило в 3 раза, D-димера – в 2. Больной I прибыл в клинику на 9-й день от появления симптомов заболевания. ЦЭК при поступлении сильно повреждены вирусом (б), срок пребывания в больнице – 10 дней, ЦЭК перед выпиской с единичными повреждениями вирусом на мембране (г). Больной II поступил через 1 сут от появления симптомов заболевания. ЦЭК при попадании в клинику без повреждения мембраны вирусом (д), срок пребывания в стационаре 19 дней, мембраны ЦЭК перед выпиской повреждены вирусом (е). На вставке показано при большом увеличении: фагоцитоз ЦЭК нейтрофилами (ж) – ув. 130 тыс.; а, б, г, д, е – ув. 10 тыс.



Результаты

За время госпитализации ни один больной не был переведен в реанимацию и никому не потребовалась респираторная поддержка.

Основные данные измерений и лабораторных анализов крови, регистрируемых при поступлении больных в клинику и перед их выпиской после окончания терапии, представлены в табл. 2.

При поступлении лишь у 1 больного, состояние которого оценивалось по данным компьютерной томографии как тяжелое, SpO₂ было значительно ниже нормы (85%), а к моменту выписки этот показатель увеличился (до 97%). У всех остальных больных SpO₂ при поступлении фиксировалось от 94 до 98% и к моменту выписки либо увеличилось на 1%, либо осталось неизменным. Печеночные трансаминазы аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза у всех больных были в пределах нормальных значений как при поступлении, так и при выписке.

На момент госпитализации у 3 больных температура тела была нормальной (от 36,0 до 36,6°C), а у 28 – значительно выше нормальных значений (37,1–39°C). При выписке ни у одного больного температура не превышала 37°C. Поскольку при повышении температуры происходит и повышение ЧСС, неудивительно, что нормализация температуры к моменту выписки привела к достоверному уменьшению ЧСС (в среднем на 9 уд/мин).

За время пребывания в стационаре, которое составляло 13,3±3,2 дня, наблюдалась нормализация маркеров воспаления, главным образом уровень СРБ уменьшился почти на порядок, приблизившись к нормальным значениям. Исключение составил 1 пациент, у которого СРБ как при поступлении, так и при выписке оставался значительно выше

нормы (5 мг/л). Это был тяжелый онкологический больной с циррозом печени, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца.

Достоверно уменьшились СОЭ, содержание фибриногена и D-димера, которые практически у всех больных достигли нормальных значений. Хотя за время пребывания в стационаре у 17 (55%) больных произошло увеличение уровня ферритина, что свидетельствовало о продолжении воспалительного процесса, к моменту выписки ни у кого он не превышал верхней границы нормы.

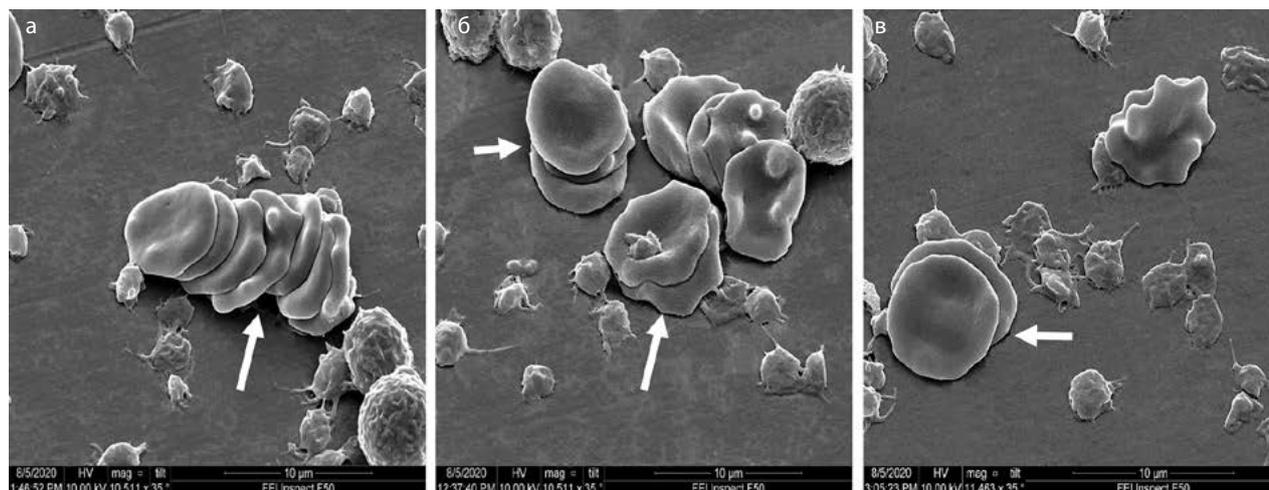
К характерным изменениям при тяжелом течении COVID-19 относятся незначительная тромбоцитопения и лимфопения [16]. Хотя в наше исследование были включены в основном больные со среднетяжелым течением заболевания, тем не менее при поступлении и у них отмечалось некоторое снижение числа тромбоцитов и лимфоцитов в периферической крови. За время пребывания в больнице наблюдалось небольшое, но достоверное увеличение содержания в крови как тромбоцитов, так и лимфоцитов.

Представленные данные в табл. 2 свидетельствуют о нормализации стандартных лабораторных показателей к моменту выписки больных из клиники. Выясним, соответствует ли этот вывод результатам анализа состояния клеток крови, проведенного методом электронной микроскопии.

Данные электронной микроскопии и цитофлуометрии при изучении ЦЭК

Во-первых, на что следует обратить внимание при визуализации крови больных, – большое количество ЦЭК. Электронограммы ЭК, обнаруженных в крови у пациентов до и после лечения, представлены на рис. 1. Во-вторых, нужно отметить многочисленные отверстия на мембране эндотелио-

Рис. 2. Сладжи, образованные эритроцитами: а – циркулирующий в венозной крови больного сладж из 8 эритроцитов в период поступления в клинику; б, в – более короткие сладжи у больных перед выпиской. Стрелками показаны сладжи разного размера. Ув. 10 тыс.



цитов (см. рис. 1, а, в, е). Эти отверстия имеют диаметр от 100 до 200 нм, что примерно соответствует диаметру суперкапсида вируса SARS-CoV-2 [17]. Это обстоятельство позволяет предполагать, что такие отверстия произведены многократно реплицировавшимся в ЭК вирусом, выходящим из поврежденной или убитой им клетки. Важно отметить, что эти отверстия характерны для ЦЭК как только что поступивших в клинику больных, так и для пациентов перед выпиской после проведенного лечения.

Физиологически ЭК постоянно обновляются, и в крови здорового человека в любой момент времени можно обнаружить некоторое количество ЦЭК [18]. Поскольку эндотелий реагирует практически на любые внешние воздействия и изменения состава крови, концентрация ЭК в крови непостоянна и у здоровых людей обычно составляет от 1–2 до 3–5 клеток/мл [19].

В нашем исследовании при электронном микрофотографировании в образцах крови (объемом 5 мкл) больных при поступлении в клинику обнаруживалось от 0 до 8 ЭК. По результатам этих наблюдений, мы определили, что среднее число ЦЭК составляет $404,6 \pm 43,8$ клеток/мл. Понимая, что на основании подсчетов такое количество ЭК в малом объеме крови может быть отягчено значительной ошибкой, мы сравнили точность вычисления с данными, полученными с помощью модифицированного нами методом подсчета на проточном цитометре. Анализ количества ЭК в крови 10 здоровых добровольцев и 10 больных COVID-19 показал, что у здоровых доноров, соответствующих по возрасту, полу и индексу массы тела больным, число ЭК в крови составляло $4,69 \pm 1,48$ клеток/мл, а у больных – $376,43 \pm 22,84$ клеток/мл ($p < 0,001$).

Это сравнение не только выявило, что у больных COVID-19 происходит выраженное повреждение эндотелия, приводящее к денудации сосудов, но и стало доказательством того, что количественная оценка, основанная на данных электронной микроскопии, не отягчена значительной ошибкой, на что указывает сравнение результатов, полученных при электронной микроскопии и с помощью цитофлуориметрии ($404,6 \pm 43,8$ vs $376,43 \pm 42,4$, $p > 0,1$).

Оценка концентрации ЦЭК при выписке больных выявила отчетливое деление пациентов на 2 группы. У 24 пациентов число ЦЭК за время пребывания в больнице уменьшилось вдвое и более: с $368,42 \pm 18,58$ клеток/мл до $144,75 \pm 12,18$ ($p < 0,001$). В то же время у 7 больных число ЦЭК за время нахождения в клинике не только не уменьшилось, но и достоверно увеличилось – от $308,16 \pm 21,60$ до $392,07 \pm 23,17$ клеток/мл ($p < 0,05$).

Эритроциты больных COVID-19

Изменения, происходящие с эритроцитами у больных COVID-19, проявлялись прежде всего в образовании длинных эритроцитарных монетных столбиков (сладжей) и трансформацией формы эритроцитов, часть из которых превращалась из двояковогнутых дискоцитов в эхиноциты.

На рис. 2 представлены характерные для крови всех больных, включенных в исследование, сладжи, образованные эритроцитами.

Число эритроцитов в агрегатах, образующих сладж, у больных при поступлении в клинику находилось в диапазоне от 3 до 12 клеток (рис. 2, а). При выписке у 7 больных число клеток в сладже было от 3 до 5 клеток (см. рис. 2, б), а у 24 больных не превосходило 3 (см. рис. 2, в). Важно отметить, что длинные столбики сохранялись только у больных, показатель рН крови которых был ниже 7,35 (от 7,28 до 7,34). Таких пациентов было 17 (54,8%), а короткие столбики наблюдались у 14 (45,2%) больных, имевших рН от 7,36 до 7,54. При этом величина рН отрицательно коррелировала с концентрацией лактата в периферической крови ($r = -0,82$), что дает основание искать связь между числом и длиной сладжей и уровнем тканевой гипоксии.

Эхиноциты

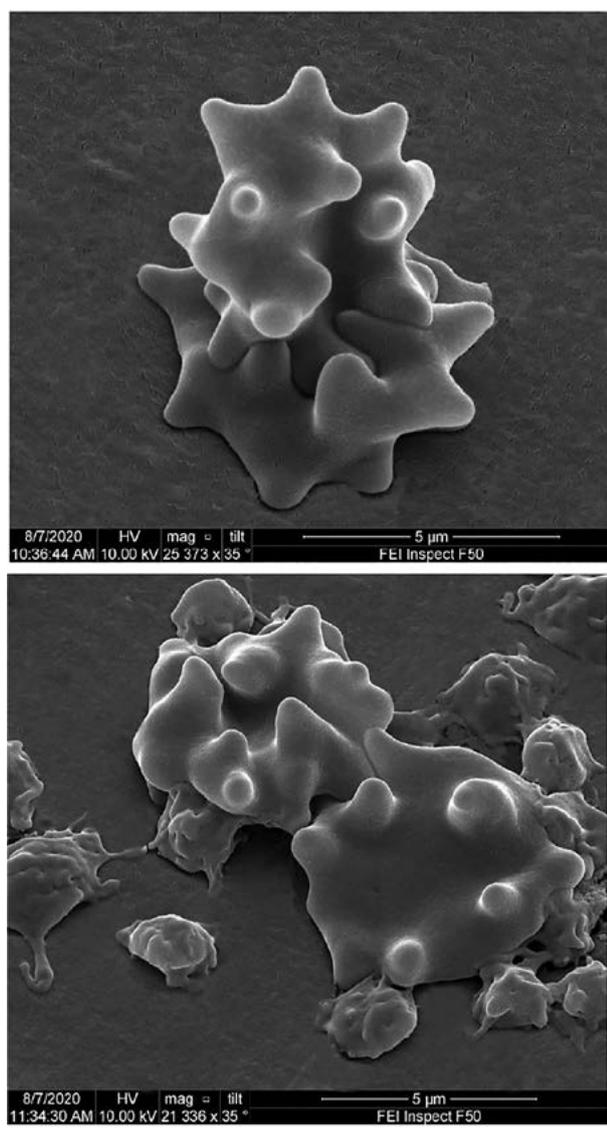
В крови 25 (80,6%) больных как при поступлении, так и при выписке наблюдалась выраженная трансформация части эритроцитов в эхиноциты (рис. 3). Доля эхиноцитов у этих больных составляла при поступлении в клинику $17,9 \pm 3,6\%$ от общего числа наблюдавшихся эритроцитов. При выписке эта доля достоверно уменьшалась до $12,1 \pm 2,1\%$, оставаясь тем не менее достаточно высокой ($p < 0,05$).

Обсуждение

В этом исследовании мы впервые в мире провели оценку состояния сосудистого эндотелия в крови при COVID-19 не после смерти человека и не на основе стандартных лабораторных анализов и клинических наблюдений, а опираясь на электронно-микроскопическое исследование крови больных, проходящих курс стационарного лечения. На наш взгляд, такой метод позволил выявить ранее неизвестные факты, характеризующие поражение эндотелия и нарушения в системе крови при COVID-19.

Следует обратить внимание в полученных нами результатах на необычайно высокое содержание ЦЭК в периферической крови. Начаты после классической работы R. Furchgott и соавт. [20] интенсивные исследования роли эндотелия в функционировании сосудистой системы по-

Рис. 3. Эхиноциты в венозной крови больных COVID-19 (ув. 25 тыс.).



казали, что этот монослой клеток выполняет важнейшие функции не только в регуляции сосудистого тонуса и деятельности системы гемостаза, но и при осуществлении иммунных реакций [21]. Это связано с тем, что эндотелиоциты являются объектом инфицирования со стороны большинства вирусов, а повреждение ЭК и их десквамация характерны для многих критических состояний, включающих активный иммунный ответ и сопровождающихся цитокиновым штормом [22]. К таким состояниям относится и COVID-19.

Особая роль эндотелия в распространении COVID-19 обусловлена тем, что рецептор АПФ-2, с которым связывается вирус SARS-CoV-2, экспрессируется на ЭК практически всех органов. Высокая экспрессия рецептора АПФ-2 выявлена на эпителиальных клетках альвеол легких и тонкого кишечника, на ЭК и гладкомышечных клетках сосудов всех органов, в базальном эпидермальном слое кожи и в слизистой оболочке полости рта и носа [23].

В результате складывается ясная картина распространения инфекции в организме человека. SARS-CoV-2, проникая через дыхательные пути в альвеолы, вызывает их поражение, нарушает целостность альвеолярно-капиллярного барьера, попадает в сосудистое русло малого круга и разносится током крови по всему организму, прикрепляясь и проникая в ЭК. Реплицируясь в ЭК, коронавирус убивает «притившую» клетку, которая отделяется от стенки сосу-

да, оголяя тромбогенную и провоспалительную субэндотелиальную поверхность [24]. Это в свою очередь приводит к развитию коагулопатии, периваскулярному воспалению, отеку тканей и прокоагулянтному статусу.

Однако далеко не все исследователи, изучающие особенности COVID-19, согласны с такой интерпретацией событий, происходящих после попадания вируса в нижние отделы легких. Ряд из них полагают, что «вирусный этап» болезни реализуется исключительно в легких, а сосудистый компонент заболевания имеет уже иммунную природу и реализуется вследствие того, что активировавшийся иммунный ответ поражает кровеносные сосуды всех органов во время цитокинового шторма и, соответственно, именно в этот период болезни происходит поражение самих органов.

Полученные нами данные позволяют отвергнуть эту трактовку развития заболевания, поскольку практически все ЦЭК имеют многочисленные отверстия на мембране (см. рис. 1), причем диаметр этих отверстий сопоставим с размером суперкапсида вируса SARS-CoV-2 [17]. Это наблюдение доказывает не только факт проникновения вируса в ЭК, но и его репликацию в них, что приводит к гибели ЭК, их десквамации с выходом в кровоток. Таким образом, «сосудистая стадия» заболевания происходит вследствие непосредственного разрушительного действия вируса на клетки сосудистого эндотелия.

Степень поражения сосудов, их денудация тесно связаны с количеством ЦЭК, обнаруживающихся в свободном виде в крови. В большинстве своем в научной литературе ЦЭК определяют как зрелые дифференцированные ЭК, в норме циркулирующие в кровотоке в незначительном количестве. Точное происхождение ЦЭК в настоящее время полностью не определено. Считается, что они вовлекаются в кровообращение в результате их нормального процесса рециркуляции в виде жизнеспособных клеток, а также в результате воздействия повреждающих факторов, сердечно-сосудистых нарушений или воспалительных заболеваний: иммуноопосредованных васкулитов, злокачественных новообразований и других [25], в результате чего, по многочисленным литературным данным, уровень ЦЭК в периферической крови повышается. Поэтому на сегодняшний день уровень ЦЭК в периферической крови считается отражением системного повреждения эндотелия и квалифицируется как достоверный и воспроизводимый маркер для оценки его повреждения/дисфункции [26].

То, что количество ЦЭК увеличивается при вирусных заболеваниях и особенно при сепсисе, было показано во многих работах [27]. Исследования концентрации ЦЭК у больных COVID-19 также показали значительное увеличение этого показателя: в среднем от 1–15 клеток/мл крови у здоровых людей до 40–50 клеток/мл у больных, находящихся на излечении в стационаре [28, 29].

Отметим два важных факта. Во-первых, концентрация ЦЭК (средние значения) была значимо больше у больных, находящихся в реанимации, чем у больных, получавших лечение в линейных отделениях [29]. Во-вторых, приведенные здесь цифры действительно являются средними значениями, разброс уровней ЦЭК от индивидуума к индивидууму очень большой. Пациенты, которые не находятся в реанимации, формируют 2 большие группы: 1-я – наиболее многочисленная, имеющая очень низкую концентрацию ЦЭК (меньше 20 кл/мл), и 2-я – концентрация ЦЭК составляет 200–300 кл/мл. Удивительно, но у больных, пребывающих в реанимации, таких цифр не встречается [29].

Данные, полученные в нашем исследовании, значительно отличаются от приведенных показателей. Наши средние результаты, характеризующие уровень ЦЭК (300–400 кл/мл), соответствуют максимальным величинам, подсчитанным другими авторами у отдельных пациентов [28, 29]. Заметим, что больные, включенные в наше исследование, не относи-

лись к категории тяжелых или критических, но тем не менее у них наблюдалась высокая степень десквамации эндотелия. По всей видимости, различия величин концентрации ЦЭК связаны с особенностями методов, использовавшихся в разных работах. Дело в том, что практически во всех исследованиях, посвященных анализу уровня ЦЭК при различных патологических состояниях, используется метод, при котором ЦЭК рассматриваются как зрелые, здоровые, полноценные и целостные ядерные клетки с экспрессией эндотелиального антигена. Однако еще в 1970-е годы ЦЭК были определены не только как интактные, содержащие ядра клетки, выделенные из лейкоконцентрата, но и как безъядерные клеточные «каркасы», выделенные из богатой тромбоцитами плазмы. Достаточно посмотреть на наблюдавшиеся нами при электронной микроскопии ЭК, чтобы понять, что в случае коронавирусной инфекции они как раз в большей степени представляют собой поврежденные клеточные «каркасы», которые вряд ли учитываются при рутинной реализации метода цитофлуометрии. Мы же при проточной цитометрии брали в расчет не только целостные ЭК, но и безъядерные клеточные «каркасы».

Сопоставляя оценки уровня ЦЭК, полученные при микроскопии крови больных и при помощи модифицированного цитофлуометрического метода, мы смогли убедиться в верности сделанной нами оценки. Результаты позволяют сделать вывод о том, что повреждение сосудов, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, приводит к весьма значительной денудации сосудов, что неизбежно должно вызывать как нарушение нормального функционирования сосудистой системы, так и сдвиг параметров крови, приводящий к интенсивному внутрисосудистому тромбообразованию и изменениям эритроцитов, сопровождающихся нарушением газообмена в органах и тканях и в конечном счете – выраженной гипоксии.

О поражении системы крови, развивающемся при COVID-19, наиболее ярко свидетельствует большое количество эритроцитарных сладжей, циркулирующих в крови (см. рис. 2). Известно, что если короткие (2–3 клетки) эритроцитарные сладжи могут присутствовать в крови здоровых людей, то длинные столбики, состоящие из десятка клеток, образуются при увеличении концентрации белков острой фазы, таких как фибриноген и СРБ. Мощным стимулятором агрегации эритроцитов, приводящей к образованию длинных сладжей, является нарушение кислотно-щелочного равновесия, приводящее к закислению крови, что часто встречается у больных COVID-19.

Остановимся на двух важных обстоятельствах. Первое заключается в том, что агрегация эритроцитов обратима, и при удалении факторов, стимулирующих «склеивание» эритроцитов (восстановление нормального pH крови, снижение уровня белков острой фазы), столбики становятся короче и в конце концов распадаются до отдельных эритроцитов. Мы наблюдали значимое уменьшение длины монетных столбиков по окончании лечения в клинике по сравнению с их длиной при поступлении (см. рис. 2). Такое изменение числа клеток, образующих сладж, было вполне естественно, так как в ходе лечения происходила нормализация факторов, вызывающих агрегацию эритроцитов: значительно уменьшался уровень СРБ и фибриногена, восстанавливалось кислотно-щелочное равновесие. Уменьшение длины и количества эритроцитарных агрегатов сопровождалось достоверным снижением СОЭ, поскольку эта величина в большой мере зависит от наличия и длины склеившихся эритроцитов. Однако такая картина наблюдалась отнюдь не у всех больных. Для некоторых пациентов на момент выписки были характерны и довольно длинные (3–4 клетки) эритроцитарные агрегаты (см. рис. 2, б).

Второе обстоятельство имеет, на наш взгляд, очень важное значение. Дело в том, что образовавшие монетный столбик эритроциты вряд ли способны проходить через кровеносные капилляры. Отдельные эритроциты «протискиваются» через капилляр, диаметр которого (4–5 мкм)

меньше диаметра красных кровяных клеток (7 мкм) исключительно благодаря их необычайно высокой деформируемости. Утратившие способность хорошо деформироваться эритроциты элиминируются из кровотока именно потому, что больше не способны проходить через капилляры и выталкивают свою основную функцию – доставлять кислород из капилляров в ткани и удалять из тканей избыток углекислого газа. Образовавшие агрегаты эритроциты, а также эхиноциты не обладают столь высокой деформируемостью, чтобы проходить через капилляры и потому переходят из артериальной части сосудистого русла в венозную по артериовенозным анастомозам. Газообмен в этих сосудах-перемычках не происходит, кислород в ткани не поступает, вследствие чего развивается гипоксия. Очевидно, однако, что эта гипоксия связана не с нарушением газообмена в легких (гипоксическая гипоксия), а с неполноценностью переносчика (гемическая гипоксия). Это позволяет объяснить, почему состояние больных при поступлении признается достаточно тяжелым, отмечаются очевидные признаки гипоксии тканей, но при этом SpO_2 часто находится в пределах нормы (больше 95%). Такая ситуация также свидетельствует в пользу утверждения о том, что COVID-19 только на ранних этапах протекает как легочная патология, но по мере развития болезни все большее значение приобретает сосудистый компонент.

Наконец, мы считаем необходимым отметить следующее обстоятельство. Как видно из данных, приведенных в табл. 2, биохимические показатели, характеризующие состояние воспаления, к моменту выписки больных из клиники практически пришли в норму. Больные не нуждались в респираторной поддержке, как, впрочем, и при поступлении в стационар, и субъективно чувствовали себя вполне нормально. Основным симптомом у выписываемых больных была слабость, что является естественным проявлением интоксикации после вирусной инфекции.

Однако изучение взятой при выписке крови больных с помощью электронной микроскопии показывает у части (22%) этих выписываемых из клиники пациентов наличие сохраняющихся нарушений клеток крови. Во-первых, за время пребывания в стационаре у них увеличилась концентрация ЦЭК, что указывает на продолжающееся развитие васкулита. Во-вторых, в крови этих больных сохраняются многоклеточные эритроцитарные сладжи (см. рис. 2). Нет сомнений, что эти больные нуждаются в дальнейшем лечении, поскольку в данном случае мы, по-видимому, имеем дело с так называемым постковидным синдромом. Именно у этой категории больных следует, на наш взгляд, ожидать тяжелых последствий в период после выписки из стационара.

Нам непонятно, каким образом можно вычленил эту группу больных, поскольку, как мы отмечали, ни субъективная оценка состояния, ни рутинные анализы крови не указывают на продолжающееся развитие воспалительного процесса. Однако этот вопрос, по нашему мнению, должен привлечь особое внимание исследователей и клиницистов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Мы признательны компании «Нанопромимпорт» (Научный парк ФГОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»), лично его главе Вячеславу Голкову и инженеру Игорю Богданову за высокопрофессиональную техническую поддержку. Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант 19-015-00213).

Acknowledgments. We are grateful to "Nanopromimport" (Science Park of the Lomonosov Moscow State University), personally to its head Vyacheslav Golkov and engineer Igor Bogdanov for highly professional technical support. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant 19-015-00213).

Литература/References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. DOI:10.1056/NEJMoa2001017
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/NEJMoa2015432
3. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-72. DOI:10.1056/NEJMra1608077
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
5. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-8. DOI:10.1111/jce.14479
6. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
7. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937-48. DOI:10.1055/s-0040-1710019
8. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *JASN*. 2020;31(7):1380-3. DOI:10.1681/ASN.2020040419
9. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-30. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30057-1
10. Sepehrinezhad A, Shahbazi A, Negah SS. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J Neurovirol*. 2020;26:324-9. DOI:10.1007/s13365-020-00851-2
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
12. O'Sullivan JM, Mc Gonagle D, Ward S.E., et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematology*. 2020;7(8):e553-5. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30215-5
13. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия*. 2020;6(5):25-34 [Vorobev PA, Momot AP, Zaitsev AA, et al. Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniia krovi pri infektsii COVID-19. *Terapiia*. 2020;6(5):25-34 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2020.5.25-34
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052
15. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под ред. О.В. Заратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020 [Pathological anatomy of COVID-19. Atlas. Ed. Zayratyants OV. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2020 (in Russian)].
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
17. Haddad G, Bellali S, Fontanini A, et al. Rapid scanning electron microscopy detection and sequencing of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 and other respiratory viruses. *Front Microbiol*. 2020;11:596180. DOI:10.3389/fmicb.2020.596180
18. Hladovec J, Rossmann P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats. *Thromb Res*. 1973;3(6):665-74. DOI:10.1016/0049-3848(73)90014-5
19. Lanuti P, Simeone P, Rotta G, et al. A standardized flow cytometry network study for the assessment of circulating endothelial cell physiological ranges. *Sci Rep*. 2018;8(1):5823. DOI:10.1038/s41598-018-24234-0
20. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
21. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980-91. DOI:10.1016/j.cell.2011.08.015
22. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Amer J Emerg Med*. 2008;26(6):711-5. DOI:10.1016/j.ajem.2007.10.031
23. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. DOI:10.1002/path.1570
24. Fraga-Silva RA, Sorg BS, Wankhede M. ACE2 activation promotes antithrombotic activity. *Mol Med*. 2010;16(5):210-5. DOI:10.2119/molmed.2009.00160
25. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. *Eur J Haematol*. 2000;65(4):215-20. DOI:10.1034/j.1600-0609.2000.065004215.x
26. Fadini GP, Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res*. 2010;87(1):2-21. DOI:10.1093/cvr/cvq119
27. Moussa MD, Santonocito C, Fagnou D. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):231-8. DOI:10.1007/s00134-014-3589-9
28. Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2744-50. DOI:10.1111/jth.15044
29. Guerville C, Burtey S, Sabatier F. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(11):1789-93. DOI:10.1093/infdis/jiaa528

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU



10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки

О.Д. Остроумова^{✉1}, В.Н. Буторов¹, Е.В. Миронова², Н.М. Долдо²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

Аннотация

В 2021 г. мировое кардиологическое сообщество отмечает юбилей одного из величайших исследований в клинической медицине – исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). В исследовании показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий применение апиксабана было более эффективным, чем применение варфарина в профилактике инсульта или системной эмболии, сопровождалось меньшей частотой кровотечений и было сопряжено с более низкой смертностью от всех причин. К настоящему времени опубликовано 77 субанализов этого грандиозного исследования, краткий обзор которых приведен в статье. Как показал post-hoc анализ исследования ARISTOTLE, апиксабан одинаково эффективен и безопасен как у пациентов без сопутствующей патологии, так и у полиморбидных больных. Эффективность и безопасность апиксабана были продемонстрированы при фибрилляции предсердий и наличии сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета, хронической болезни почек, ожирения, ишемической болезни сердца. Ряд субанализов исследования ARISTOTLE посвящен прогностической оценке таких биомаркеров, как сердечные тропонины, фактор дифференциации роста-15, N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа, D-димер, асимметричный и симметричный диметиларгинин, интерлейкин-6, С-реактивный белок. На основании исследования биомаркеров были созданы новые, более информативные шкалы оценки риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений: шкала ABC-инсульт, шкала ABC-летальный исход и шкала ABC-кровотечения. Данные соответствующих субанализов подтвердили большую эффективность и/или безопасность лечения апиксабаном по сравнению с варфарином независимо от уровня различных биомаркеров в плазме крови и степени риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений, оцениваемых как с помощью традиционных, так и новых шкал.

Ключевые слова: исследование ARISTOTLE, апиксабан, фибрилляция предсердий, сопутствующие заболевания, полиморбидность, биомаркеры, ABC-шкала

Для цитирования: Остроумова О.Д., Буторов В.Н., Миронова Е.В., Долдо Н.М. 10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 477–484. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200991

REVIEW

10 years of ARISTOTLE trial: results and lessons

Olga D. Ostroumova^{✉1}, Vasily N. Butorov¹, Elena V. Mironova², Nikolai M. Doldo²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”, Moscow, Russia

Abstract

In 2021, the world cardiology community celebrates the anniversary of one of the greatest research in clinical medicine – the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) study. The study showed that in patients with atrial fibrillation, the use of apixaban was more effective than the use of warfarin in the prevention of stroke or systemic embolism, was accompanied by a lower frequency of bleeding and was associated with lower mortality from all causes. To date, 77 subanalyses of this ambitious study have been published, a brief overview of which is given in the article. As shown by the post-hoc analysis of the ARISTOTLE study, apixaban was equally effective and safe both in patients without comorbidities and in polymorbid patients. The efficacy and safety of apixaban has been demonstrated in atrial fibrillation and in the presence of comorbidities, including diabetes mellitus, chronic kidney disease, obesity, and coronary heart disease. A number of subanalyses of the ARISTOTLE study are devoted to the prognostic assessment of biomarkers such as cardiac troponins, growth differentiation factor-15, pro-B-type N-terminal natriuretic peptide, D-dimer, asymmetric and symmetric dimethylarginine, interleukin-6, C-reactive protein. Based on the study of biomarkers, new, more informative scales for assessing the risk of stroke, death and bleeding were created: the ABC-stroke scale, the ABC-lethal outcome scale and the ABC-bleeding scale. The data of the corresponding sub-analyses confirmed the greater efficacy and/or safety of apixaban treatment compared with warfarin, regardless of the level of various biomarkers in blood plasma and the degree of risk of stroke, death and bleeding, assessed using both traditional and new scales.

Keywords: ARISTOTLE trial, apixaban, atrial fibrillation, concomitant diseases, multimorbidity, biomarkers, ABC scale

For citation: Ostroumova OD, Butorov VN, Mironova EV, Doldo NM. 10 years of ARISTOTLE trial: results and lessons. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 477–484. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200991

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Буторов Василий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Миронова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина». E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

Долдо Николай Михайлович – врач-кардиолог, зав. терапевтическим отд-нием ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина». E-mail: kolj.spb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0821-7373

✉ **Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Vasily N. Butorov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Elena V. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”. E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

Nikolai M. Doldo – cardiologist, Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”. E-mail: kolj.spb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0821-7373

Введение

В 2021 г. мировое кардиологическое сообщество отмечает юбилей одного из величайших исследований в клинической медицине – исследования Arixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [1]. В 2019 г. это исследование вошло в престижный список «Дюжина Дрэзена: статьи, изменившие клиническую практику с 2000 года» – своеобразный рейтинг, который составил главный редактор журнала «New England Journal of Medicine» D. Drazen. Он охарактеризовал исследование ARISTOTLE как одно из 12 жизненно важных исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет [2].

Основной целью исследования было показать, что апиксабан (Эликвис®, «Пфайзер») не менее эффективен, чем варфарин в отношении снижения частоты возникновения инсульта или системной эмболии (СЭ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и как минимум одним фактором риска развития инсульта; первичная конечная точка эффективности – инсульт или СЭ [3]. Смерть от всех причин была основной вторичной конечной точкой эффективности. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) [4].

В исследование были включены 18 201 пациент в 1034 клинических центрах в 39 странах. В общей сложности 9120 пациентов были рандомизированы в группу апиксабана и 9081 – в группу варфарина. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам: медиана возраста пациентов обеих групп составила 70 лет; 35,3% пациентов были женского пола, а средний балл по шкале CHADS2 – 2,1.

Первичная конечная точка (инсульт/СЭ) была зафиксирована у 212 пациентов в группе апиксабана (1,27% в год) и у 265 – в группе варфарина (1,60% в год) [отношение рисков (ОР) – 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,66–0,95; $p < 0,001$ для меньшей эффективности, $p = 0,01$ для более высокой эффективности]. Частота возникновения геморрагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина, а частота возникновения ишемического инсульта (ИИ) или инсульта неуточненного типа оказалась на 8% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина. Фатальный или инвалидизирующий инсульт был зафиксирован у 84 пациентов в группе апиксабана (0,50% в год) и у 117 пациентов в группе варфарина (0,71% в год) [ОР 0,71, 95% ДИ 0,54–0,94]. Фатальный инсульт был зафиксирован у 42 пациентов в группе апиксабана и у 67 пациентов в группе варфарина.

Частота возникновения смерти от всех причин была ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (3,52% в год по сравнению с 3,94% в год; ОР 0,89, 95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,047$). Частота возникновения инфаркта миокарда (ИМ) была также ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина, но эта разница не была статистически значимой.

Большие кровотечения по критериям ISTH были зафиксированы у 327 пациентов в группе апиксабана (2,13% в год) по сравнению с 462 пациентами в группе варфарина (3,09% в год) [ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$]. Обнаружено даже более выраженное снижение частоты возникновения серьезных кровотечений, которые определялись по критериям Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) [5] для кровотечения тяжелой степени, а также по критериям Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) [6] для больших кровотечений. Частота возникновения внутричерепного кровоизлияния составила 0,33% в год в группе апиксабана и 0,80% в год в группе варфарина (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30–0,58; $p < 0,001$), а частота возникновения любого кровотечения – 5,8% в год в группе варфарина и 18,1% в год в группе апиксабана, что соответствовало снижению абсолютного риска на 7,7% ($p < 0,001$). По результатам модифицированного анализа чувствительности в intention-

to-treat популяции за весь период терапии было отмечено соответствующее 27% относительное снижение частоты возникновения больших кровотечений в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с ФП применение апиксабана оказалось более эффективным, чем применение варфарина в профилактике инсульта/СЭ, сопровождалось меньшей частотой кровотечений и было сопряжено с более низкой смертностью от всех причин.

К настоящему времени опубликовано 77 субанализов этого грандиозного исследования (табл. 1).

Целью ряда субанализов исследования ARISTOTLE посвящен оценке эффективности и безопасности апиксабана по сравнению с варфарином в подгруппах пациентов с **различными сопутствующими заболеваниями**. Как известно, одним из независимых факторов риска развития ИИ у пациентов с ФП, включенных в шкалы CHADS2 и CHA2DS2-VASc [7], является **сахарный диабет** (СД), который встречается примерно у 37% больных с ФП [8]. У больных с ФП и наличием СД риск развития ИИ, СЭ повышен на 40%, риск развития больших кровотечений – на 44%, а сердечно-сосудистой (СС) смерти – на 68% по сравнению с пациентами с ФП без СД [9]. Максимальный риск развития осложнений наблюдается у пациентов с СД на инсулинотерапии. Это, в частности, было установлено в субанализе исследования ARISTOTLE, выполненном R. De Caterina и соавт. [10]. Согласно его результатам, по сравнению с пациентами с ФП без СД ОР развития ИМ у пациентов на инсулинотерапии составил 2,34 (95% ДИ 1,43–3,82; $p = 0,008$), а ОР смерти от всех причин – 1,85 (95% ДИ 1,36–2,53; $p = 0,001$).

J. Ezekowitz и соавт. [11] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором изучали влияние апиксабана на клинические исходы пациентов в зависимости от наличия СД. Среди 18 201 пациента, принимавшего участие в исследовании ARISTOTLE, 4547 (24,9%) имели сопутствующий СД. У пациентов с СД, получающих апиксабан, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, наблюдалось меньшее количество инсультов/СЭ (ОР 0,75, 95% ДИ 0,53–1,05), были ниже смертность от всех причин (ОР 0,83, 95% ДИ 0,67–1,02) и СС-смертность (ОР 0,89, 95% ДИ 0,66–1,20), реже встречались внутричерепные кровоизлияния (ОР 0,49, 95% ДИ 0,25–0,95). Частота ИМ при лечении апиксабаном и варфарином была сопоставима (ОР 1,02, 95% ДИ 0,62–1,67).

Еще одним сопутствующим заболеванием, увеличивающим риск развития как ИИ/СЭ, так и кровотечений у пациентов с ФП, является **хроническая болезнь почек** (ХБП) [12]. S. Hohnloser и соавт. [13] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором сравнивали эффективность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. Состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по формуле Кокрофта–Голта, по расчетной СКФ – рСКФ СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) и по уровню цистатина С. Исходно у 7518 (42%) пациентов СКФ, определяемая по формуле Кокрофта–Голта (рСКФ), была >80 мл/мин, у 7587 (42%) – между >50 и 80 мл/мин и у 3917 (15%) – ≤50 мл/мин. Апиксабан более эффективно, чем варфарин, снижал частоту развития инсульта, смертности и больших кровотечений независимо от функции почек. Эти результаты также не зависели от метода оценки СКФ, хотя частота возникновения больших кровотечений при использовании апиксабана была ниже, чем при использовании варфарина при всех уровнях рСКФ. У больных с рСКФ ≤50 мл/мин, определяемой как по формуле Кокрофта–Голта (ОР 0,50, 95% ДИ 0,38–0,66, p для взаимодействия 0,005), так и по СКD-EPI (ОР 0,48, 95% ДИ 0,37–0,64, p для взаимодействия 0,003), наблюдалось снижение относительного риска развития больших кровотечений [13].

Z. Hijaži и соавт. [14] анализировали изменения функции почек за период наблюдения (в среднем – 1,8 года) и их взаимосвязь с различными исходами. Ухудшение функции

| Таблица 1. Краткий обзор 77 опубликованных субанализов исследования ARISTOTLE | |
|---|--|
| | Тема и авторы субанализа |
| Кровотечения | Признаки большого кровотечения (Hylek и соавт., 2014) |
| | Исходы и ведение больных с большими кровотечениями (Held и соавт., 2015) |
| | Кровотечения в анамнезе (De Caterina и соавт., 2016) |
| | Небольшие кровотечения (Bahit и соавт., 2016) |
| | Кровотечение у пациентов с анемией (Westenbrink и соавт., 2017) |
| | Внутричерепное кровоизлияние (Lopes и соавт., 2017) |
| | Желудочно-кишечные кровотечения (Garcia и соавт., 2020) |
| Биомаркеры | NT-proBNP (Hijazi и соавт., 2013) |
| | ФДР-15 (Wallentin и соавт., 2014) |
| | D-димер (Christersson и соавт., 2014) |
| | Оценка риска с использованием тропонина I (Hijazi и соавт., 2014) |
| | Стратификация риска по тропонину T (Hijazi и соавт., 2014) |
| | Сердечный тропонин I и T (Hijazi и соавт., 2015) |
| | Биомаркеры воспаления (Hijazi и соавт., 2016) |
| | Шкала ABC для оценки риска кровотечений (Hijazi и соавт., 2016) |
| | Шкала ABC для оценки риска инсульта (Hijazi и соавт., 2016) |
| | Оценка риска инсульта по уровню биомаркеров (Oldgren и соавт., 2016) |
| | Эхокардиографические факторы риска (Vineanu и соавт., 2017) |
| | Шкала ABC для оценки риска инсульта с течением времени (Hijazi и соавт., 2017) |
| | Биомаркеры – предикторы смертности при неклапанной ФП (Sharma и соавт., 2018) |
| | АДМА и СДМА (Horowitz и соавт., 2018) |
| | Шкала ABC для оценки летальности (Hijazi и соавт., 2018) |
| | Ожирение и биомаркеры (Sandhu и соавт., 2018) |
| | Маркеры коагуляции (Christersson и соавт., 2019) |
| | ABC-оценка кровотечения при лечении АСК (Hijazi и соавт., 2020) |
| | ИЛ-6 и смертность (Auhn и соавт., 2020) |
| | Тропонин и пол (Rosjo и соавт., 2020) |
| Клиническая практика | Сопутствующий прием амиодарона (Flaker и соавт., 2014) |
| | Кардиоверсия (Flaker и соавт., 2014) |
| | Вмешательства (Garcia и соавт., 2014) |
| | Завершение исследования (Ganger и соавт., 2015) |
| | Полипрагмазия (Jaspers Focks и соавт., 2016) |
| | Критерии снижения дозы (Alexander и соавт., 2016) |
| | Дигоксин и смертность при ФП (Lopes и соавт., 2018) |
| | Применение антитромботических препаратов/тромбоэмболические события при ФП (Goto и соавт., 2018) |
| | Чрескожное коронарное вмешательство и антиромбоцитарная терапия (Kopin и соавт., 2018) |

| | |
|----------------------------------|---|
| | Применение взаимодействующих лекарств (Washam и соавт., 2019) |
| | Предшествующая коррекция или замена клапанов сердца (Guimaraes и соавт., 2019) |
| | Нестероидные противовоспалительные препараты (Dalgaard и соавт., 2020) |
| | Преждевременное прекращение длительного лечения (CamicelH и соавт., 2020) |
| Другие сопутствующие заболевания | Коррекция дозы (Zeitouni и соавт., 2020) |
| | Предшествующая ИБС (Bahit и соавт., 2013) |
| | Клапанная болезнь сердца (Avezum и соавт., 2015) |
| | Диабет (Ezekowitz и соавт., 2015) |
| | Хроническая обструктивная болезнь легких (Durheim и соавт., 2016) |
| | Ожирение (Sandhu и соавт., 2016) |
| | Заболевание периферических артерий (Hu и соавт., 2017) |
| | Рак (Melloni и соавт., 2017) |
| | Сопутствующие пороки митрального или аортального клапана (Vineanu и соавт., 2018) |
| | Дислипидемия (Pol и соавт., 2018) |
| | Экстремальная масса тела (Hohnloser и соавт., 2019) |
| | Полиморбидность (Alexander и соавт., 2019) |
| Поражение почек | Заболевания щитовидной железы (Goldstein и соавт., 2019) |
| | Функция почек (Hohnloser и соавт., 2012) |
| | Функция почек с течением времени (Hijazi и соавт., 2016) |
| | Выраженная ХБП (Stanifer и соавт., 2020) |
| Связанные с варфарином | Оценка функции почек (Hijazi и соавт., 2020) |
| | Предшествующее применение варфарина (Garcia и соавт., 2013) |
| | Контроль МНО (Wallentin и соавт., 2013) |
| Риск инсульта и кровотечения | Контроль МНО (Guimaraes и соавт., 2019) |
| | CHADS2, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED (Lopes и соавт., 2012) |
| | Предшествующий инсульт (Easton и соавт., 2012) |
| | Систолическая дисфункция левого желудочка и СН (McMurray и соавт., 2013) |
| | Возраст (Halvorsen и соавт., 2014) |
| | Сопутствующий прием АСК (Alexander и соавт., 2014) |
| | Артериальная гипертензия (Rao и соавт., 2015) |
| | Пол (Vineanu и соавт., 2015) |
| | Недавно диагностированная ФП (Guimaraes и соавт., 2016) |
| | Гетерогенность диабета (De Caterina и соавт., 2020) |
| Иные состояния | Типы ФП (Al-Khatib и соавт., 2013) |
| | Дозирование лекарств (Alexander и соавт., 2013) |
| | Пациенты из Восточной Азии (Goto и соавт., 2014) |
| | Экономический анализ США (Cowper и соавт., 2017) |
| | Предшествующие падения (Rao и соавт., 2018) |
| | Преимущества времени, свободного от событий (Berglund и соавт., 2019) |
| | Региональные различия (Bahit и соавт., 2019) |
| | Внеклеточные везикулы (Thulin и соавт., 2020) |

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение.

почек определялось как ежегодное снижение рСКФ более чем на 20%: оно было выявлено у 13,6% пациентов. У этих пациентов риск развития инсульта/СЭ, большого кровотечения и летального исхода был выше: соответственно ОР 1,53, 95% ДИ 1,17–2,01, ОР 1,56, 95% ДИ 1,27–1,93, ОР 2,31, 95% ДИ 1,98–2,68. Результаты субанализа свидетельствуют о большей эффективности и безопасности аписабана по сравнению с варфарином во всех подгруппах пациентов, в том числе и у пациентов с ухудшением функции почек за период наблюдения.

J. Stanifer и соавт. [15] сравнили безопасность применения аписабана с применением варфарина у 269 пациентов с ФП и тяжелой ХБП (определяемой как клиренс креатинина от 25 до 30 мл/мин), включенных в исследование ARISTOTLE. Среди пациентов с клиренсом креатинина 25–30 мл/мин в группе аписабана отмечено значительно меньше количество больших кровотечений (ОР 0,34, 95% ДИ 0,14–0,80) и больших или небольших, но клинически значимых кровотечений (ОР 0,35, 95% ДИ 0,17–0,72) по сравнению с варфарином.

Z. Hıjazi и соавт. [16] сравнили различные методы оценки рСКФ и их ассоциацию с СС-смертностью и большим кровотечением. Изучали корреляцию 5 методов расчета СКФ: СКФ, основанная на определении креатинина (определяемой по формулам Кокрофта–Голта, Modification of Diet in Renal Disease Study – MDRD, СКД-EPI) и/или с учетом уровня цистатина С (СКД-EPI цистатин С и рСКФ СКД-EPI цистатин С + креатинин). В результате авторы установили, что наиболее значимым предиктором смертности и кровотечения является СКФ, рассчитанная с учетом уровня цистатина С.

Необычной находкой ряда субанализов исследования ARISTOTLE явился тот факт, что **ожирение** ассоциируется с лучшим прогнозом пациентов с ФП, что согласуется с так называемым «парадоксом» ожирения [3, 17, 18]. Так, согласно субанализу R. Sandhu и соавт. [17], в исследовании ARISTOTLE исходно 22,6% пациентов имели нормальный индекс массы тела (ИМТ), 37,4% – избыточную массу тела и 40,0% страдали ожирением. Окружность талии (ОТ) оценивалась как высокая, если она была >102 см у мужчин и >88 см у женщин. При проведении многофакторного анализа было обнаружено, что более высокий ИМТ ассоциируется с более низким риском смертности от всех причин (избыточная масса тела: ОР 0,67, 95% ДИ 0,59–0,78; ожирение: ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74, $p < 0,0001$) и комбинированной конечной точкой инсульта/СЭ/ИМ/смертностью от всех причин (избыточная масса тела: ОР 0,74, 95% ДИ 0,65–0,84; ожирение: ОР 0,68, 95% ДИ 0,60–0,78; $p < 0,0001$) по сравнению с нормальным ИМТ.

У женщин увеличение ОТ ассоциировано с более низким риском смертности от всех причин (на 31%, $p = 0,001$), более низким риском комбинированной конечной точки (на 27%, $p = 0,001$) и более низким риском инсульта/СЭ (на 28%, $p = 0,048$). У мужчин подобной закономерности не обнаружено. Авторы не выявили статистически значимой взаимосвязи ожирения/избыточной массы тела, повышенной ОТ с риском развития больших кровотечений.

На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, более высокие значения ИМТ и ОТ ассоциированы с более благоприятным прогнозом.

S. Hohnloser и соавт. [18] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором изучали влияние аписабана на клинические исходы пациентов с различной массой тела (≤ 60 , >60 –120, >120 кг). Среди 18 139 пациентов, у которых имелись данные об их массе тела и исходах заболевания, 10,9% вошли в подгруппу с низкой массой тела (≤ 60 кг), 83,6% – в подгруппу средней весовой категории (>60 –120 кг) и 5,4% – в подгруппу с большой массой тела (>120 кг). Эффективность аписабана по сравнению с эффективностью варфарина была одинаковой во всех 3 подгруппах (риск инсульта/СЭ, смертность от всех причин, риск ИМ). Аписабан имел лучший по сравнению с варфа-

рином профиль безопасности во всех 3 подгруппах. При этом у больных с массой тела ≤ 60 и >60 –120 кг было отмечено большее снижение ОР (соответственно ОР 0,55; 95% ДИ 0,36–0,82 и ОР 0,71; 95% ДИ 0,61–0,83, p для взаимодействия 0,016).

У 63,9% больных с ФП имеется сопутствующая **ишемическая болезнь сердца** (ИБС) [8]. Сопутание этих 2 заболеваний неблагоприятно влияет на прогноз: риск ИМ увеличивается на 14–16%, инсульта – на 119–144% (!), смерти – на 49–72% [19]. В исследовании ARISTOTLE сопутствующую ИБС имели 36,5% больных [20]. В одном из субанализов оценивались эффективность и безопасность аписабана по сравнению с варфарином в зависимости от наличия сопутствующей ИБС [21]. Было показано, что клинические исходы при применении аписабана не зависят от наличия или отсутствия ИБС. Так, аписабан был одинаково эффективен как у пациентов с ФП с наличием сопутствующей ИБС, так и у больных с ФП без ИБС. У пациентов с ИБС и без ИБС частота случаев инсульта/СЭ и смерти от любой причины была одинаковой (соответственно ОР 0,95, 95% ДИ 0,71–1,27, $p = 0,12$; ОР 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,28$). Число случаев ИМ было меньше при применении аписабана, чем варфарина, среди пациентов с сопутствующей ИБС и без ИБС. При этом риск возникновения больших кровотечений у пациентов с ФП и ИБС, которые принимали аписабан, был статистически значимо ниже, чем у больных, получавших терапию варфарином (ОР 0,784, 95% ДИ 0,624–0,985) [21]. Авторы подчеркивают, что у пациентов с ФП аписабан чаще предотвращал инсульт или СЭ и смерть и вызывал меньше кровотечений, чем варфарин, независимо от наличия сопутствующей ИБС. Полученные результаты субанализа убедительно показывают, что применение аписабана у данных больных с высоким риском осложнений является более эффективной стратегией лечения, чем назначение варфарина.

R. Lopes и соавт. [22] сравнивали эффективность и безопасность аписабана с варфарином в зависимости от риска инсульта и кровотечения, рассчитанного по традиционным шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, используемым для прогнозирования риска инсульта и кровотечения. Аписабан одинаково эффективно снижал риск развития инсульта/СЭ вне зависимости от суммы баллов (1, 2 или ≥ 3) по шкале CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc (1, 2 или ≥ 3), а также риск кровотечений (HAS-BLED 0–1, 2 или ≥ 3). При этом у пациентов, получавших аписабан, частота больших кровотечений была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин, вне зависимости от суммы баллов по всем изученным шкалам.

На протяжении двух последних десятилетий не прекращаются попытки определить **биомаркеры**, позволяющие более точно оценить риски инсульта/СЭ и кровотечений у пациентов с ФП, в том числе в отдельных подгруппах пациентов. В этой связи значительное количество субанализов исследования ARISTOTLE посвящено оценке их прогностической значимости (табл. 2). Были изучены следующие биомаркеры: сердечные тропонины, фактор дифференциации роста-15 (ФДР-15), N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – NT-proBNP), D-димер, асимметричный (АДМА) и симметричный (СДМА) диметиларгинин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ). Сводные данные о прогностической значимости биомаркеров представлены в табл. 2.

В отношении риска развития инсульта установлены прогностическая значимость уровней ФДР-15 [23], NT-proBNP [25], D-димера [26], АДМА [27], высокочувствительных (вч) тропонинов Т и I [31, 32]. Уровни ФДР-15 [24], D-димера [25], СДМА [27], вч-тропонинов Т и I [31, 32] были независимыми предикторами повышенного риска больших кровотечений. Как маркеры повышенного риска смерти идентифицированы повышенные уровни ФДР-15 [23], NT-proBNP [25], D-димера [26], АДМА и СДМА [27], вч-тропонинов Т и I [31, 32], ИЛ-6 [28, 29] и СРБ [30].

Особого внимания заслуживает тот факт, что эффективность и безопасность апиксабана и его преимущества перед варфарином были сопоставимы у пациентов с различными уровнями биомаркеров в плазме крови (СРБ, ИЛ-6, вч-тропонины Т и I, АДМА и СДМА, ФДР-15, NT-proBNP, D-димера); см. табл. 2.

Новые шкалы для прогнозирования риска развития различных неблагоприятных событий ABC (age, biomarkers, clinical history, т.е. возраст, биомаркеры, клинический анамнез). С учетом полученных данных о прогностической значимости уровня определенных биомаркеров Z. Hijazi и соавт. разработали несколько шкал с общим названием ABC для прогнозирования риска возникновения инсульта/СЭ, кровотечений и смертности [30, 34–37] (табл. 3).

На основании наблюдения пациентов с ФП, вошедших в исследование ARISTOTLE, наиболее значимыми предикторами возникновения инсульта оказались возраст, предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), уровни NT-proBNP, вч-тропонинов Т и I [30]. Эти параметры были включены в шкалу **ABC-инсульт**. Авторы установили, что прогностическая значимость шкалы **ABC-инсульт** в отношении прогнозирования риска инсульта превосходила таковую шкал CHA2DS2-VASc и ATRIA [35, 36].

Наиболее важными предикторами летальных исходов были возраст, наличие сердечной недостаточности (СН), уровни NT-proBNP, вч-тропонинов Т, ФДР-15, они вошли в шкалу **ABC-смертность** [35]. Авторы также установили, что на фоне лечения апиксабаном по сравнению с варфарином более выраженное снижение летальности наблюдается у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале **ABC-смертность** (риск $\geq 2\%$ по шкале ABC-смертность) [35].

Наиболее важными предикторами больших кровотечений явились возраст, наличие кровотечений в анамнезе, уровни ФДР-15, вч-тропонинов Т, гемоглобина. Все они были включены в шкалу **ABC-кровотечение** [36]. Авторы установили, что использование данной шкалы позволяет с большей точностью предсказать риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП, чем шкалы HAS-BLED и ORBIT.

Отдельный субанализ посвящен изучению риска развития больших кровотечений на фоне комбинированной антитромботической терапии (антикоагулянт + ацетилсалициловая кислота (АСК)) по сравнению с монотерапией антикоагулянтом у пациентов с ФП в зависимости от риска развития кровотечений по шкале **ABC-кровотечение** [36, 37]. Установлено, что у пациентов с низким риском кровотечений по данной шкале частота кровотечений была низкой и сопоставима в группе монотерапии антикоагулянтом (0,5%) и в группе с сопутствующим приемом АСК (0,8%). В то же время у пациентов с высоким риском кровотечений по шкале **ABC-кровотечение** частота кровотечений была больше в группе комбинированной терапии антикоагулянт + АСК по сравнению с группой монотерапии антикоагулянтом (ОР 1,65, 95% ДИ 1,40–1,95; $p < 0,001$; 5,0% vs 3,0%).

Напротив, при изучении возможной прогностической значимости некоторых эхокардиографических параметров (эффект спонтанного контрастирования, наличие тромбов в левом предсердии/ушке левого предсердия, наличие осложненных атеросклеротических бляшек в аорте) у пациентов с ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии, статистически значимых ассоциаций с риском развития инсульта/СЭ, ИИ, ИМ, СС смерти и смерти от всех причин не обнаружено [38].

Заключение

Значимость проведенных субанализов исследования ARISTOTLE трудно переоценить. Врачи стали лучше понимать преимущества лечения апиксабаном по сравнению с варфарином при различных сопутствующих заболеваниях (ИБС, ХБП, СД, ожирении и др.). Были созданы новые, более

Таблица 2. Прогностическая значимость различных биомаркеров и эффективность апиксабана у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от их уровня (по данным субанализов исследования ARISTOTLE)

| Биомаркер | Риск неблагоприятных событий | | | Эффективность и безопасность апиксабана |
|--|--|---|---|---|
| | инсульт/СЭ | большие кровотечения | смертность | |
| ФДР-15 [23] | Установлена (независимо от клинических характеристик пациентов, данных оценки риска по клиническим шкалам) | Установлена (независимо от клинических характеристик пациентов, данных оценки риска по клиническим шкалам, уровней NT-proBNP и вч-тропонина) | | Апиксабан снижает риски инсульта/СЭ, больших кровотечений, смертности независимо от уровня ФДР-15 |
| ФДР-15 [24] | Не анализировалась | Не анализировалась | Повышение уровня ФДР-15 – предиктор повышения риска смерти от кровотечения | Не оценивались |
| NT-proBNP [25] | Установлена. Добавление уровня NT-proBNP к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ | Не установлена | Установлена. Добавление уровня NT-proBNP к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска СС-смертности | Эффективность апиксабана выше, чем эффективность варфарина, и не зависела от уровня NT-proBNP |
| NT-proBNP [24] | Не анализировалась | Не анализировалась | Повышение уровня NT-proBNP – предиктор повышения риска смерти от СН | Не оценивались |
| D-димер [26] | Установлена (в обеих группах – апиксабана и варфарина). Добавление уровня D-димера к шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ (в обеих группах) | Установлена (в обеих группах – апиксабана и варфарина). Добавление уровня D-димера к шкале HAS-BLED повышает ее прогностическую ценность для оценки риска больших кровотечений (в обеих группах) | Установлена (в обеих группах – апиксабана и варфарина). Добавление уровня D-димера к шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска СС-смертности (в группе варфарина) | Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями D-димера |
| АДМА и СДМА [27] | Установлена (АДМА). Добавление уровня АДМА к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ | Установлена (СДМА). Добавление уровня СДМА к шкале HAS-BLED повышает ее прогностическую ценность для оценки риска больших кровотечений | Установлена (АДМА и СДМА). Добавление уровней АДМА и СДМА к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности и СС-смертности | Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями АДМА и СДМА в плазме крови |
| ИЛ-6 (исходно и через 2 мес) [28] | Не установлена | Не установлена | Установлена (для обоих измерений, особенно для уровня ИЛ-6 через 2 мес). Добавление уровня ИЛ-6 к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности | Не оценивались |
| ИЛ-6 (исходно) [29] | Не установлена | Не установлена | Установлена. Добавление уровня ИЛ-6 к клиническим факторам риска и уровням других биомаркеров (NT-proBNP, тропонин, ФДР-15, цистатин С) не влияет на прогностическую ценность модели | Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями ИЛ-6 в плазме крови |
| СРБ (исходно) [30] | Не установлена | Не установлена | Установлена. Добавление уровня СРБ к клиническим факторам риска + уровни других биомаркеров (NT-proBNP, тропонин, ФДР-15, цистатин С) не влияет на прогностическую ценность модели | Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями СРБ в плазме крови |
| Вч-тропонин Т [31] | Установлена. Добавление уровня вч-тропонина Т к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ | Установлена. Добавление уровня вч-тропонина Т повышает прогностическую ценность модели для оценки риска больших кровотечений | Установлена. Добавление уровня вч-тропонина Т к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности | Преимущества апиксабана перед варфарином по эффективности и безопасности были сопоставимы у пациентов с различными уровнями вч-тропонина Т и вч-тропонина I |

| | | | | |
|--|--|---------------------------|--|----------------|
| Вч-тропонин I [32] | Установлена. Добавление уровня вч-тропонина I к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ | Установлена | Установлена. Добавление уровня вч-тропонина I к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности | |
| Вч-тропоныны Т и I в зависимости от пола пациентов [33] | Установлена для вч-тропонынов Т и I как у мужчин, так и у женщин; статистически значимых различий между лицами разного пола не выявлено. Концентрации вч-тропонынов Т и I были выше у мужчин по сравнению с женщинами (с поправкой на демографические факторы, коморбидные заболевания и принимаемые препараты) | | | Не оценивались |
| Вч-тропонин Т [24] | Не анализировалась | Не анализировалась | Установлена. Удвоение уровня вч-тропонина Т – предиктор повышения риска внезапной смерти, а повышение уровня вч-тропонина Т у лиц с инсультом/СЭ в анамнезе – предиктор повышения риска смерти от инсульта/СЭ | Не оценивались |

Таблица 3. Прогностическая значимость шкалы ABC у пациентов с неклапанной ФП (по данным субанализов исследования ARISTOTLE)

| Шкалы ABC | Клинические предикторы | Биомаркеры-предикторы | Примечание |
|---|--|---|--|
| Шкала ABC-инсульт [30] | Инсульт/ТИА в анамнезе, возраст | NT-proBNP, вч-тропоныны Т и I | Прогностическая значимость этой шкалы превосходила значимость известной шкалы CHA2DS2-VASc |
| Шкала ABC-инсульт [34] | Инсульт/ТИА в анамнезе, возраст | NT-proBNP, вч-тропоныны Т и I | Прогностическая значимость этой шкалы превосходила значимость известной шкалы CHA2DS2-VASc и шкалы ATRIA |
| Шкала ABC-летальный исход [35] | Возраст, СН | NT-proBNP, тропонин Т, ФДР-15 | Более выраженное снижение летальности на фоне лечения апиксабаном наблюдалось у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале ABC-летальный исход |
| Шкала ABC-кровотечения [36] | Возраст, наличие кровотечения в анамнезе | ФДР-15, вч-тропоныны Т и I, гемоглобин | Шкала позволяет с большей точностью предсказать риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП, чем шкалы HAS-BLED и ORBIT |
| Шкала ABC-кровотечения (пациенты, получающие антикоагулянтную и антиагрегантную терапию) [37] | Возраст, наличие кровотечения в анамнезе | ФДР-15, вч-тропоныны Т и I, гематокрит, СКФ, определяемая с помощью цистатина С | Шкала обладает большей предсказывающей ценностью при комбинированной терапии апиксабаном и АСК |

информативные шкалы оценки риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений: шкала ABC-инсульт, шкала ABC-летальный исход и шкала **ABC-кровотечения**. Новые данные еще раз подтвердили большую эффективность и безопасность лечения апиксабаном по сравнению с варфарином у больных с неклапанной ФП в разных подгруппах пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер.

This article was published with financial support from Pfizer.

Литература/References

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. for the ARISTOTLE committees and investigators. ARISTOTLE primary results. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039

2. Drazen's Dozen: articles that changed practice since 2000. *N Engl J Med.* Available at: <https://cdn.nejm.org/pdf/Drazens-Dozen.pdf>. Accessed: 15.06.21.

3. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al.; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for Reduction In Stroke and other Thromboembolic Events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* 2010;159(3):331-9. DOI:10.1016/j.ahj.2009.07.035

4. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x

5. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al.; GUSTO IV-ACS Investigators. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) Trial Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome – GUSTO IV-ACS One Year Follow-up. *Circulation.* 2003;107(3):437-42. DOI:10.1161/01.cir.0000046487.06811.5e

6. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial – phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(1):1-11. DOI:10.1016/0735-1097(88)90158-1

7. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124. DOI:10.1136/bmj.d124

8. DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688-94. DOI:10.1097/MLR.0000000000000166
9. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol*. 2015;196:127-31. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.141
10. De Caterina R, Patti G, Westerbergh J, et al. Heterogeneity of diabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: an analysis of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;pvaa140. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa140
11. Ezekowitz JA, Lewis BS, Renato LD, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:86-94. DOI:10.1093/ehjcvp/pvu024
12. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485
13. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274
14. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170
15. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;28;141(17):1384-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059
16. Hijazi Z, Granger CB, Hohnloser SH, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017155. DOI:10.1161/JAHA.120.017155
17. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2869-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehw124
18. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circulation*. 2019;139:2292-300. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955
19. Batra G, Svennblad B, Held C, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016;102(12):926-33. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308678
20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432
21. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):215-20. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.10.062
22. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9855):1749-58. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60986-6
23. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
24. Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, et al. The use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2018;138(16):1666-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034125
25. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2274-84. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.082
26. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401-12. DOI:10.1111/jth.12638
27. Horowitz JD, De Caterina R, Heresztyn T, et al.; ARISTOTLE Investigators. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine Predict Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: An ARISTOTLE Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):721-33. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.058
28. Aulin J, Hijazi Z, Siegbahn A, et al. Serial measurement of interleukin-6 and risk of mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Insights from ARISTOTLE and RE-LY trials. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2287-95. DOI:10.1111/jth.14947
29. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, et al.; ARISTOTLE Investigators. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2016;102:508-17. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308887
30. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al.; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehw054
31. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al.; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:52-61. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.093
32. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, et al.; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombotic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;129:625-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006286
33. Røsjø H, Hijazi Z, Omland T, et al. Cardiac troponin is associated with cardiac outcomes in men and women with atrial fibrillation, insights from the ARISTOTLE trial. *J Intern Med*. 2020;288(2):248-59. DOI:10.1111/joim.13072
34. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al.; RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;134(22):1697-707. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802
35. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2018;39(6):477-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehx584
36. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
37. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. Evaluation of the Age, Biomarkers, and Clinical History-Bleeding Risk Score in Patients With Atrial Fibrillation With Combined Aspirin and Anticoagulation. Therapy Enrolled in the ARISTOTLE and RE-LY Trials. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2015943. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.15943
38. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, et al.; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic Risk Factors for Stroke and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Apixaban or Warfarin. *Stroke*. 2017;48(12):3266-73. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017574

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.06.2021



OMNIDOCOR.RU



Современная стратегия в лечении артериальной гипертензии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

Аннотация

Внедрение фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии (АГ) – это эффективная стратегия, направленная на решение проблемы бремени сердечно-сосудистых заболеваний для общественного здравоохранения. Эта стратегия нашла отражение в современных международных руководствах по лечению АГ и поддержана Всемирной организацией здравоохранения. Применение фиксированной комбинации позволяет решать ключевые практические задачи для достижения лучших результатов и улучшения прогноза АГ: обеспечение наибольшей степени снижения артериального давления (АД) и его более низкого целевого уровня, сокращение временного периода для получения целевого АД, повышение приверженности лечению. Фиксированные комбинации включают классы антигипертензивных препаратов, которые при сочетании обладают аддитивным или синергическим действием в снижении АД, способствуют уменьшению/смягчению побочных эффектов, уменьшают количество таблеток и повышают приверженность пациентов, решая проблему полипрагмазии. Однократное дозирование фиксированных комбинаций является еще одним важным преимуществом, обеспечивая приверженность, большую продолжительность действия и уменьшение суточных колебаний АД. Клинические преимущества фиксированных комбинаций подтверждены в ряде крупных исследований и метаанализов. Современная тактика применения фиксированных комбинаций предусматривает их использование на разных стадиях/степени повышения АД. В этой связи разработаны фиксированные комбинации с субтерапевтическими, терапевтическими и максимальными дозами компонентных препаратов. Для использования фиксированных комбинаций в качестве начальной терапии АГ предлагаются препараты с субтерапевтическими дозами компонентов, которые не используются при монотерапии. В таких случаях благодаря комплементарному подбору сочетаемых препаратов можно добиться более значительного и своевременного снижения АД с меньшим количеством побочных эффектов. Современные фиксированные комбинации основаны на 3 основных классах антигипертензивных препаратов: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II), антагонисты кальция и диуретики. Выделяется 2 принципиальных подхода комбинаций: сочетание блокаторов РААС с диуретиками (диуретикосодержащие) или сочетание блокаторов РААС с антагонистами кальция (не диуретикосодержащие). Такое предпочтение обусловлено результатами доказательной медицины, включая вопросы эффективности, переносимости, побочных эффектов, и подтвержденными исследованиями. В клинических рекомендациях по лечению АГ эти комбинации относятся к предпочтительным (уровень доказательности А). Со временем все больше фиксированных комбинаций становятся непатентованными и появляются надежные генерические комбинированные препараты для лечения АГ, что позволяет снизить стоимость и делает терапию экономически приемлемой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, антигипертензивные препараты, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тиазиды, приверженность

Для цитирования: Леонова М.В. Современная стратегия в лечении артериальной гипертензии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 485–490. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200942

REVIEW

Modern strategy in the treatment of arterial hypertension: combination therapy and fixed combinations

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Russia

Abstract

The introduction of fixed combinations for the treatment of arterial hypertension (AH) is an effective strategy to address the public health burden of cardiovascular disease. This strategy is reflected in modern international guidelines for the treatment of AH and is supported by World Health Organization. The use of fixed combinations allows solving key practical problems to achieve better results and improve the prognosis of AH: ensuring the greatest decrease in blood pressure (BP) and a lower target BP level, shortening the time period for obtaining target BP, increasing adherence to treatment. Fixed combinations include classes of antihypertensive drugs, which, when combined, have an additive or synergistic effect in lowering BP, help to reduce/mitigate side effects, reduce the number of pills and increase patient adherence, solving the problem of polypharmacy. Single dosing per day of fixed combinations is another important benefit, providing adherence, longer duration of action, and reduced diurnal fluctuations in BP. The clinical benefits of fixed combinations have been confirmed in a number of large studies and meta-analyses. The modern tactics of using fixed combinations provides for their use at different stages/degrees of BP increase. In this regard, fixed combinations with subtherapeutic, therapeutic and maximum therapeutic doses of components have been developed. For the use of fixed combinations as an initial therapy for AH, drugs with subtherapeutic doses of components that are not used in monotherapy are proposed. In such cases, thanks to the complementary selection of combined drugs, it is possible to achieve a more significant and timely BP reduction, with fewer side effects. Modern fixed combinations are based on three main classes of antihypertensive drugs – RAAS blockers (ACE inhibitors and ARBs), calcium antagonists and diuretics. There are 2 principal approaches to combinations: a combination of RAAS blockers with diuretics (diuretic-use) or a combination of RAAS blockers with calcium antagonists (diuretic-free). This preference is due to evidence-based medicine data, including questions of efficacy, tolerability, side effects, and confirmation in clinical trials. In the clinical guidelines for the treatment of hypertension, these combinations are considered preferred (evidence level A). Over time, more and more fixed combinations become generic and reliable generic combination drugs for the treatment of hypertension appear, which reduces the cost factor and makes the therapy economically acceptable.

Информация об авторе / Information about the author

[✉] **Леонова Марина Васильевна** – д-р мед. наук, чл.-кор. РАЕН, проф., клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

[✉] **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RANS, Prof., Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Keywords: arterial hypertension, fixed combinations, antihypertensive drugs, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, thiazides, adherence

For citation: Leonova MV. Modern strategy in the treatment of arterial hypertension: combination therapy and fixed combinations. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 485–490. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200942

Артериальная гипертония (АГ) на протяжении нескольких десятилетий остается одной из основных растущих проблем здравоохранения. Повышенное артериальное давление (АД) связано с большим глобальным бременем сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и преждевременной смерти. По данным 19 млн пациентов из национальных, субнациональных и региональных баз из 122 стран мира, расчетное число взрослых с повышенным АД увеличилось на 90% за период с 1975 по 2015 г. (с 594 млн до 1,13 млрд) [1]. Со временем отмечается неуклонный рост бремени АГ: подсчитано, что в 2015 г. оценочное число смертей от всех причин, связанных с систолическим АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст., составило 7,8 млн [2]. Расчет глобального бремени наиболее в мире за 2017 г., проведенный в крупном метаанализе 46 749 исследований, установил, что САД было ведущим фактором риска, на которое приходилось 10,4 млн смертей и 218 млн потерянных трудоспособных лет жизни (согласно показателю, оценивающему суммарное «бремя болезни» – DALY) [3]. Кроме того, существует ряд заболеваний, ассоциированных с высоким АД, в том числе ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, заболевания периферических сосудов и другие ССЗ, что усугубляет смертность.

Несмотря на усилия международных медицинских сообществ, специалистов в области изучения АГ, борьба с этим распространенным заболеванием не достигает значимых результатов. Так, данные 135 популяционных исследований с участием около 1 млн пациентов из 90 стран мира свидетельствуют о распространенности АГ на уровне 31,1%, при этом получают антигипертензивную терапию только 36,9% пациентов, а эффективность лечения по частоте контроля АД составляет лишь 13,8% [4].

Анализ современных клинических рекомендаций по лечению АГ позволяет сформулировать 3 ключевые практические задачи достижения высоких результатов и улучшения прогноза:

- 1) обеспечение наибольшей степени снижения АД и его более низкого целевого уровня;
- 2) сокращение временного периода для получения целевого уровня АД;
- 3) повышение приверженности лечению.

В рекомендациях Российского общества кардиологов (2020 г.) и Европейского общества кардиологов (2018 г.) определен первый целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости оптимальным целевым уровнем считают 130/80 мм рт. ст. в связи с доказанными преимуществами по сокращению риска осложнений. Причем пациентам моложе 65 лет и без хронической болезни почек рекомендуется снижать САД до 120–130 мм рт. ст., а в более пожилой группе пациентов без синдрома старческой астении – до 130–139 мм рт. ст. (уровень доказательности А), рекомендуемый целевой уровень диастолического АД составляет 70–79 мм рт. ст. (уровень доказательности В). Нижней границей безопасного снижения АД является 120/70 мм рт. ст. [5, 6]. Эти подходы к определению целевого уровня АД нашли поддержку в глобальных рекомендациях Международного общества по артериальной гипертонии (2020 г.): «идеальное» снижение – АД $< 140/90$ мм рт. ст. для пациентов старше 65 лет и «оптимальное» снижение – АД $< 130/80$ мм рт. ст. для пациентов младше 65 лет [7]. Основанием данного пересмотра стали результаты рандоми-

зированного клинического исследования (РКИ) SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial – Исследование вмешательства, направленных на систолическое артериальное давление, 2015), показавшие преимущества интенсивного снижения АД до целевого САД < 120 мм рт. ст. в сравнении с обычным целевым уровнем (< 140 мм рт. ст.) в виде дополнительного сокращения следующих рисков: комбинированных исходов на 25% (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, смертность, относительный риск – ОР 0,75, $p < 0,001$), общей смертности на 27% (ОР 0,73, $p = 0,003$) и сердечно-сосудистой смертности на 43% (ОР 0,57, $p = 0,005$) [8]. При этом средний уровень АД в группе интенсивного снижения достиг 121,5/68,7 мм рт. ст., а в группе стандартного снижения – 134,6/76,3 мм рт. ст., среднее количество антигипертензивных препаратов (АГП) составило 2,8 и 1,8 в группах соответственно. Последний факт свидетельствует о необходимости большей частоты применения комбинированной терапии в лечении АГ для лучшего контроля АД.

Кроме того, высокую клиническую значимость имеет степень снижения САД при лечении пациентов с АГ. Результаты крупного метаанализа 2016 г. (123 РКИ, $n = 613\ 815$) показали, что каждые 10 мм рт. ст. снижения САД значимо уменьшают риск серьезных ССЗ на 20%, ишемической болезни сердца – на 17%, инсульта – на 27%, сердечной недостаточности – на 28%, общей смертности – на 13% [9].

Влияние скорости достижения целевых значений АД на отдаленную эффективность лечения АГ получило подтверждение в 2 крупных РКИ – Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial, 2001) и VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial, 2006) [10, 11]. В них было убедительно показано, что более короткий период (первые 3–6 мес) обеспечения контроля над уровнем АД создает лучшие исходы и предупреждает главные сердечно-сосудистые осложнения АГ (мозговые инсульты, инфаркты миокарда, смертность). В современных рекомендациях по лечению АГ согласовано, что оптимальным периодом для достижения целевого АД является 3 мес.

Кроме того, эффективность лечения АГ и длительного контроля уровня АД непосредственно зависят от приверженности пациентов лечению. В настоящее время при наличии большого количества АГП разных фармакологических классов с доказанной эффективностью пациенты прекращают прием лекарственных препаратов или проявляют низкую приверженность (нарушение приема медикаментов). Так, по данным 10-летнего наблюдения за большой когортой пациентов с АГ в США, частота прекращения приема лекарственных препаратов в течение 1 года после начала приема достигает 23,5%, а низкий уровень приверженности (прием лекарств меньше 80% дней) – более 40%, в том числе в группе пожилых пациентов старше 65 лет – 21 и 31% соответственно [12, 13]. При этом низкая приверженность лечению АГ приводит к плохому прогнозу: более высокой смертности и частоте сердечно-сосудистых исходов. Вопросам низкой приверженности и методам ее повышения уделяется самостоятельное место в международных рекомендациях по лечению АГ, привлекая внимание врачей к использованию всех доступных методов, включая консультирование, самоконтроль, наблюдение, использование электронных технологий.

Таблица 1. Сравнительный анализ зарубежных рекомендаций по месту фиксированных комбинаций для лечения АГ

| Рекомендации | Общества специалистов | ESC/ESH, 2018 | ACC/AHA, 2017 | Китай, 2010 | LASH, 2017 | ISH, 2020 |
|--|-----------------------|---------------|---------------|-------------|------------|-----------|
| Начальное лечение для всех стадий АГ | | ✓* | – | – | ✓* | ✓* |
| Начальное лечение при повышении АД > 20/10 мм рт. ст. или с высоким сердечно-сосудистым риском | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Неконтролируемое АД при монотерапии | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Для улучшения приверженности | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Примечание. ACC – American College of Cardiology (Американский колледж кардиологии), AHA – American Heart Association (Американская кардиологическая ассоциация), ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), ESH – European Society of Hypertension (Европейское общество по АГ), LASH – Latin American Society of Hypertension (Латиноамериканское общество гипертонии), ISH – International Society of Hypertension (Международное общество по АГ); *низкодозовые фиксированные комбинации.

Одной из потенциальных неиспользованных технологий упрощения фармакотерапии АГ является применение комбинированных препаратов с фиксированной дозой, в которых 2 или более препарата присутствуют в 1 таблетке или капсуле. Этот подход не является каким-то новым, но широко не использовался многие годы. В самых последних клинических рекомендациях по лечению АГ фиксированным комбинациям уделено особое место, что обосновано решением задач оптимизации фармакотерапии. Так, российские и европейские рекомендации по лечению АГП предлагают всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска – с АД < 150/90 мм рт. ст., старше 80 лет, с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии комбинацию АГП, предпочтительно фиксированную для улучшения приверженности терапии (табл. 1) [5, 6]. В рекомендациях Американского общества кардиологов 2017 г. также рекомендуется начинать комбинированную терапию АГ при повышении АД более чем на 20/10 мм рт. ст. в виде свободной или фиксированной комбинации АГП [14]. В рекомендациях Международного общества по гипертонии определено использование фиксированных комбинаций АГП как оптимальный подход в фармакотерапии [7]. Кроме того, Всемирная организация здравоохранения включила фиксированные комбинации в Перечень основных лекарственных средств в 2019 г. [15, 16].

Комбинированная терапия имеет преимущества в лечении АГ по сравнению с монотерапией, включая улучшенное соблюдение режима лечения, более выраженное снижение АД и уменьшение сердечно-сосудистых осложнений. Около 70–75% пациентов с АГ нуждаются в 2 препаратах или более для контроля АД, при этом комбинация 2 медикаментов почти в 5 раз эффективнее, чем удвоение дозы одного лекарства, что показывает значимость раннего применения комбинированной терапии при АГ [17–19]. Лечение фиксированными комбинациями является передовой практикой для безопасного, эффективного, быстрого и удобного контроля АГ [20, 21]. Клиническое использование фиксированных комбинаций имеет несколько преимуществ и потенциал для решения некоторых проблем на пути эффективного лечения АГ. Фиксированные комбинации включают классы АГП, которые при сочетании обладают либо аддитивным, либо синергическим действием в снижении АД. Кроме эффективности данные комбинации способствуют уменьшению/смягчению побочных эффектов и нежелательных явлений, присущих монотерапии. Также фиксированные комбинации уменьшают количество таблеток, которые пациент должен принимать, тем самым решают проблему полипрагмазии. Однократное дозирование фиксированных комбинаций является еще одним важным преимуществом для пациентов с АГ, обеспечивая не только повышение приверженности, но и большую продолжительность действия и уменьшение суточных колебаний АД. Такой более длительный терапевтический эффект полезен для предотвращения резкого утреннего

подъема АД, а также потенциально способствует некоторой степени контроля АД в случаях пропуска дозы препарата.

Установлено, что терапия фиксированными комбинациями значительно улучшает приверженность пациентов и может обуславливать снижение АД и сердечно-сосудистых исходов. Эти данные были подробно отражены в недавнем систематическом обзоре 29 исследований (4 РКИ и 25 наблюдательных) по оценке результатов терапии фиксированными комбинациями пациентов с АГ [22]. В большинстве исследований отмечались лучшая приверженность пациентов и удержание на фармакотерапии при использовании фиксированных комбинаций в сравнении со свободными комбинациями АГП. В наблюдательных (когортных) исследованиях, условием которых была реальная клиническая практика, частота достижения целевых значений АД при применении фиксированных комбинаций достигала от 45 до 89%. Только в 3 РКИ проводилась оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ, в 2 из них показан сниженный риск развития осложнений, смертности, частоты прекращения терапии для фиксированных комбинаций.

В крупном ретроспективном наблюдательном исследовании 106 621 пациента с АГ, наблюдавшегося в течение 1 года, было установлено, что применение фиксированных комбинаций увеличивало риск достижения целевого уровня АД на 53% (ОР 1,53, доверительный интервал – ДИ 1,47–1,58), а свободных комбинаций – на 34% (ОР 1,34, ДИ 1,31–1,37) в сравнении с монотерапией, среднее время достижения 50% контроля АД для фиксированных комбинаций было достоверно меньше и составило 195 дней против 269 и 280 дней при свободной комбинации АГП и монотерапии соответственно ($p < 0,001$) [23].

Результаты сравнения фармакотерапии фиксированными и свободными комбинациями АГП у пациентов с АГ были представлены в метаанализе 7 РКИ [24]. Метаанализ показал незначительное среднее снижение САД на 0,81 мм рт. ст. в пользу фиксированных комбинаций и более высокую частоту целевого уровня АД (ОР 1,11, ДИ 0,92–1,33), хотя различия не имели статистической значимости. Вместе с тем частота контроля уровня АД может быть достигнута дополнительно у 80 пациентов на каждую 1 тыс. при использовании фиксированных комбинаций. Также была отмечена более высокая комплаентность с положительным результатом для фиксированных комбинаций.

В недавнем метаанализе 44 исследований сравнение гипотензивной эффективности и приверженности пациентов с АГ между фиксированными и свободными комбинациями АГП показало более убедительные результаты [25]. Так, применение фиксированных комбинаций имело преимущество по степени снижения АД и сопровождалось дополнительным снижением САД на 3,99 ($p = 0,05$) и диастолического АД на 1,54 мм рт. ст. ($p = 0,0076$) в сопоставлении с эффектом свободных комбинаций АГП. Для фиксированных комбинаций отмечены улучшение приверженности

| Таблица 2. Рекомендации по классам АГП для фиксированных комбинаций | | |
|---|---|---|
| Комбинации | Преимущества | Недостатки |
| <i>Предпочтительные</i> | | |
| Блокатор РААС/антагонист кальция | <ul style="list-style-type: none"> • Улучшение результатов по сравнению с комбинацией блокатор РААС/диуретик • Блокатор РААС уменьшает побочные эффекты антагонистов кальция (отеки лодыжек, рефлекторное увеличение ЧСС из-за снижения тонуса симпатoadреналовой системы) • Меньший риск гипонатриемии и гипокалиемии по сравнению с комбинацией блокатор РААС/диуретик | <ul style="list-style-type: none"> • Более высокая частота гиперкалиемии, чем у комбинации блокатор РААС/диуретик • Противопоказаны женщинам, планирующим беременность, или беременным |
| <i>Приемлемые</i> | | |
| Блокатор РААС/диуретик (тиазидный или тиазидоподобный) | <ul style="list-style-type: none"> • Блокатор РААС снижает побочные эффекты тиазидов, включая гипокалиемию, гипергликемию и, возможно, гиперхолестеринемию и гиперурикемию • Тиазидный/тиазидоподобный диуретик может компенсировать гиперкалиемию, вторичную по отношению к ингибированию РААС | <ul style="list-style-type: none"> • Менее положительные по сравнению с комбинацией блокатор РААС/антагонист кальция • Противопоказаны женщинам, планирующим беременность, или беременным |
| Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений. | | |

и частоты удержания пациентов на лечении, значительно меньшая частота прекращения терапии.

Со временем все больше фиксированных комбинаций становятся непатентованными и появляются надежные генерические комбинированные препараты для лечения АГ, что позволяет снизить стоимость и делает терапию рентабельной. Важными дополнительными особенностями современных фиксированных комбинаций являются гибкость подбора дозировок компонентов и доступность таблеток с рисками, которые позволяют дозировать 1/2 таблетки.

Современная тактика применения фиксированных комбинаций предусматривает их использование на разных стадиях или степени повышения АД. В этой связи разработаны фиксированные комбинации с субтерапевтическими, терапевтическими и максимальными дозами компонентных препаратов.

Для использования фиксированных комбинаций в качестве начальной терапии АГ предлагаются препараты с более низкими или субтерапевтическими дозами каждого компонента, которые не используются при монотерапии. В таких случаях благодаря комплементарному подбору сочетаемых препаратов можно добиться более значительного и более своевременного снижения АД и с меньшим количеством побочных эффектов за счет взаимной компенсации побочных эффектов.

В последнем метаанализе 33 исследований (n=13 095) проведено сравнение эффективности начальной терапии АГ с помощью двойных комбинаций с субтерапевтическими и терапевтическими дозами АГП при длительности терапии от 4 до 26 нед [26]. Оценка проводилась по степени снижения АД, частоте контроля его уровня, периодичности отмены терапии из-за побочных эффектов. В сравнении с плацебо применение двойной комбинации в субтерапевтических дозах приводило к дополнительному снижению АД на 10,5/5,9 мм рт. ст. ($p<0,01$), для терапевтических доз – на 14,8/10,7 мм рт. ст. ($p<0,01$); в сопоставлении с монотерапией – на 2,8/0,7 мм рт. ст. ($p=0,09$) и 7,5/4,5 мм рт. ст. ($p<0,01$) соответственно. В сравнении с монотерапией риск достижения контроля уровня АД для субтерапевтических доз комбинации АГП повышался на 11% (ОР 1,11) и для терапевтических доз – на 42% (ОР 1,42, $p<0,05$). При этом частота отмены из-за побочных эффектов на фоне двойной комбинации в субтерапевтических или терапевтических дозах не отличалась от монотерапии (ОР 0,98 и 1,09 соответственно). Метаанализ продемонстрировал, что двойная комбинация субтерапевтическими и терапевтическими дозами улучшает контроль АД по сравнению с монотерапией в стандартной дозе без увеличения частоты побочных эффектов.

Современные фиксированные комбинации основаны на 3 основных классах АГП: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА), антагонисты кальция и диуретики. При этом выделяется 2 принципиальных подхода для комбинаций: сочетание блокаторов РААС с диуретиками (диуретиксодержащие) или сочетание блокаторов РААС с антагонистами кальция (не диуретиксодержащие). Такое предпочтение обусловлено сведениями доказательной медицины, включая вопросы эффективности, переносимости, побочных эффектов и подтверждение в клинических исследованиях. В клинических рекомендациях по лечению АГ данные комбинации относятся к предпочтительным (уровень доказательности А). Ряд знаковых крупных РКИ подтвердил клиническую эффективность таких комбинаций. Исследование ACCOMPLISH показало, что комбинация ИАПФ/антагонист кальция (беназеприл/амлодипин) превосходила по снижению сердечно-сосудистых исходов комбинацию ИАПФ/диуретик (беназеприл/гидрохлоротиазид). В исследованиях ADVANCE и PROGRESS продемонстрировано значительное снижение смертности от всех причин при использовании комбинации периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо. Вместе с тем помимо ИАПФ в фиксированные комбинации включаются БРА в качестве блокатора РААС. БРА имеют значительно меньше побочных эффектов (например, меньшая частота кашля, ангионевротического отека) и, следовательно, лучший профиль переносимости и безопасности по сравнению с ИАПФ. Хотя прямые сравнения клинической эффективности БРА и ИАПФ ограничены, метаанализы не выявили различий в сердечно-сосудистых исходах. Поэтому фиксированные комбинации на основе БРА могут быть предпочтительнее. Таким образом, 4 фиксированные комбинации являются предпочтительными или приемлемыми в следующем порядке предпочтения (табл. 2) [21]:

- а) БРА/антагонист кальция (предпочтительно);
- б) ИАПФ/антагонист кальция (предпочтительно);
- в) БРА/диуретик (приемлемо);
- г) ИАПФ/диуретик (приемлемо).

Важной характеристикой компонентов фиксированных комбинаций являются фармакологические свойства и преимущества препаратов внутри каждого класса АГП. Наиболее значимое фармакологическое свойство заключается в большей продолжительности действия препарата, обеспечивающей гипотензивный эффект при однократном приеме, а также в фармакологической активности, проявляющейся большей степенью снижения АД и выраженным снижением

сердечно-сосудистых исходов. В классе антагонистов кальция выделяют наиболее предпочтительный для фиксированных комбинаций дигидропиридиновый препарат – амлодипин, важными фармакологическими свойствами которого являются: универсальное действие на кальциевые каналы, длительный период полувыведения, выраженный гипотензивный эффект – что доказано в клинических исследованиях. В классе диуретиков помимо тиазидного препарата гидрохлоротиазида некоторыми преимуществами обладает тиазидоподобный препарат индапамид, имеющий дополнительные вазодилатирующие свойства, длительный период полувыведения, лучшее влияние на исходы. В рекомендациях Международного общества по гипертензии применение тиазидоподобных диуретиков также нашло поддержку.

Практическое значение имеют результаты анализа гипотензивной эффективности разных по составу комбинаций субтерапевтических и терапевтических доз. Так, в результатах уже упоминавшегося метаанализа А. Salam и соавт. не выявили значимых различий по степени снижения САД между основными комбинациями блокаторов РААС/антагонист кальция и РААС/диуретик как при применении субтерапевтических дозировок компонентов (ΔСАД -10,3 и -10,1 мм рт. ст.), так и для терапевтических дозировок (ΔСАД -13,7 и -19,2 мм рт. ст. соответственно) [26].

В ряде крупных когортных исследований и еще 1 метаанализе оценивалась эффективность фиксированных комбинаций блокатор РААС/антагонист кальция и блокатор РААС/диуретик в сравнении со свободными комбинациями по влиянию на частоту развития главных сердечно-сосудистых исходов (МАСЕ – major adverse cardiac events) при длительном периоде наблюдения (более 2 лет) [27, 28]. Было выявлено достоверное снижение относительного риска главных сердечно-сосудистых исходов на фоне применения фиксированных комбинаций как для состава блокатор РААС/антагонист кальция, так и состава блокатор РААС/диуретик.

Заключение

Включение более раннего и широкого использования лекарственной терапии с фиксированными комбинациями АГП – это практическая и эффективная стратегия, которая имеет четкие клинические и общественные последствия, нацеленные на улучшение лечения и контроля гипертензии во всем мире.

Эта новая и ключевая стратегия, направленная на уменьшение бремени ССЗ на общественное здравоохранение, обусловлена возрастающей ролью фиксированных комбинаций в лечении АГ, в том числе на начальном этапе фармакотерапии. Она нашла отражение в современных международных руководствах по лечению АГ и поддержана Всемирной организацией здравоохранения.

Проведенный анализ и переосмысление результатов большого пула клинических исследований по оценке значимости фиксированных комбинаций для лечения АГ, включая крупные наблюдательные исследования, свидетельствует о широком применении их в реальном мире. Подтверждены преимущества фиксированных комбинаций АГП по лучшему контролю АД и большей приверженности пациентов их использованию – это важные предпосылки к улучшению отдаленных результатов и прогноза АГ. Расширение перечня генерических комбинированных препаратов создает дополнительные условия к их внедрению в клиническую практику благодаря удобству и экономической приемлемости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165–82. DOI:10.1001/jama.2016.19043
- Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–94. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218 [Kobalava ZHD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Wright JT Jr, Williamson JD, et al (SPRINT Research Group). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens*. 2004;22(4):847–57. DOI:10.1097/00004872-200404000-00029
- Sica DA. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation trial: a study in contrasts. *Hypertension*. 2006;48:362–3. DOI:10.1161/01.HYP.0000236117.13311.0f
- Tajeu GS, Kent ST, Huang L, et al. Antihypertensive medication nonpersistence and low adherence for adults <65 years initiating treatment in 2007–2014. *Hypertension*. 2019;74(1):35–46. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495
- Tajeu GS, Kent ST, Kronish IM, et al. Trends in antihypertensive medication discontinuation and low adherence among medicare beneficiaries initiating treatment from 2007 to 2012. *Hypertension*. 2016;68(3):565–75. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07720
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI:10.1161/HYP000000000000066
- World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st List 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.
- Salam A, Kanukula R, Hariprasad E, et al. An application to include blood pressure lowering drug fixed dose combinations to the model list of essential medicines lists for the treatment of essential hypertension in adults. Geneva: World Health Organization, 2019.
- 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension – a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension. Joint Committee for Guideline Revision. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(3):182–241. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.014
- Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1529–45. DOI:10.1097/HJH.0000000000001418
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290–300. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
- Shina SK. Monotherapy versus combination therapy for the initial treatment of hypertension. *J Clin Prev Cardiol*. 2020;9(2):78–83. DOI:10.4103/JCPC.JCPC_27_20
- DiPette DJ, Skeete J, Ridley E, et al. Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: clinical perspective and policy implications. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):4–15. DOI:10.1111/jch.13426
- Tsioufisa K, Kreutz R, Sykaras G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020;38(6):1016–28. DOI:10.1097/HJH.0000000000002381
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124–31. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167

24. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, et al. Free versus fixed combination antihypertensive therapy for essential arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161285. DOI:10.1371/journal.pone.0161285
25. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781
26. Salam A, Kanukul R, Atkins E, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37(9):1768-74. DOI:10.1097/HJH.0000000000002096
27. Tung YC, Huang YC, Wu LS, et al. Medication compliance and clinical outcomes of fixed-dose combinations vs free combinations of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker in hypertension treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(10):983-9. DOI:10.1111/jch.13035
28. Ho CT, Tung YC, Chou SH et al. Clinical outcomes in hypertensive patients treated with a single-pill fixed-dose combination of renin-angiotensin system inhibitor and thiazide diuretic. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(12):1731-8. DOI:10.1111/jch.13413

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Актуальность назначения тройной нейрогормональной блокады в условиях реальной клинической практики: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

И.В. Жиров✉

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

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

Аннотация

В статье рассмотрены современные представления о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов, и в частности эплеренона, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований, отмечено место представителей данного класса в современных клинических рекомендациях по лечению острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, острый инфаркт миокарда, эплеренон

Для цитирования: Жиров И.В. Актуальность назначения тройной нейрогормональной блокады в условиях реальной клинической практики: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 491–497. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200889

REVIEW

The relevance of prescribing triple neurohormonal blockade in real clinical practice: the role of mineralocorticoid receptor antagonists

Igor V. Zhiron✉

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

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

Abstract

In the article is outlined the main concepts use of the mineralocorticoids receptors antagonists in the treatment of congestive heart failure and systolic dysfunction after acute myocardial infarction. Claimed the pivotal role of eplerenone in the long-term treatment strategy due to decrease of mortality and improving the clinical outcomes.

Keywords: congestive heart failure, mineralocorticoid receptors antagonists, acute myocardial infarction, eplerenone

For citation: Zhiron IV. The relevance of prescribing triple neurohormonal blockade in real clinical practice: the role of mineralocorticoid receptor antagonists. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 491–497. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200889

Эплеренон является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов (МКР), препятствуя их связыванию с альдостероном. Эффективность эплеренона изучалась в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также дисфункцией левого желудочка после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). Ниже представлено структурированное описание имеющихся доказательств применения данного лекарственного средства у пациентов с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Распространенность ХСН со сниженной фракцией выброса

Несмотря на достигнутые успехи, проблема ХСН остается крайне актуальной для современного здравоохранения вследствие высокой распространенности, неблагоприятного прогноза, роста числа госпитализаций в стационар по причине острой декомпенсации ХСН и связанной с этим

нагрузкой на финансовые и человеческие ресурсы. Более 1/2 всех пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – <40% [1]. Для пациентов со сниженной ФВ ЛЖ характерен более плохой прогноз течения заболевания в сравнении с пациентами с нормальной ФВ [1–3]. По результатам Фрамингемского исследования, годовая летальность таких пациентов составляла около 20–30%, 5-летняя – около 50% [4]. С учетом постепенного «старения» населения в будущем ожидается увеличение численности пациентов с ХСН, в том числе и со сниженной ФВ ЛЖ [5].

В Российской Федерации, по последним данным, распространенность ХСН составляет около 7%, при этом практически 50% пациентов с данным диагнозом относятся ко II функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) [1, 2, 6]. Следует отметить, что около 65% пациентов с ХСН старше 60 лет, средний возраст пациента с ХСН составляет 72,8±11,9 года. Эффективность

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhiron@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

✉ **Igor V. Zhiron** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhiron@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

современных подходов к лечению ХСН в РФ характеризуется следующими цифрами: в течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируют 31% пациентов, в течение 90 дней еще повторно госпитализируют 11%, к 180-му дню – еще 11%. В целом в течение 1 года повторно госпитализируются около 60% пациентов [7]. Данные исследований 2000-х годов свидетельствовали, что годовая летальность пациентов с ХСН составляла от 6 до 12% [4, 5]. По последним данным, общая смертность пациентов с ХСН в РФ составляет около 6% [1, 2]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II ФК составляет около 7,8 года, среди пациентов с ХСН III–IV ФК средняя продолжительность жизни – 4,8 года [4, 5].

Стандартная терапия ХСН

Современные подходы к лечению ХСН направлены на достижение следующих целей: профилактика развития ХСН, предотвращение трансформации бессимптомной в симптомную форму, устранение симптомов ХСН, замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды), улучшение качества жизни пациентов, уменьшение количества госпитализаций и улучшение прогноза [2, 8, 9]. Согласно современным представлениям причиной развития клинической симптоматики ХСН является нейрогормональная активация, связанная с повышением активности симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом, блокада данных систем представляется основополагающей задачей в лечебной стратегии у пациентов с ХСН. Для достижения этих целей пациентам назначается комбинированная терапия, представленная следующими классами основных препаратов: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторами (β -АБ), антагонистами МКР (АМКР), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором (АРНИ), ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, а также диуретиками при наличии симптомов застоя [2, 8, 9].

Обоснование применения АМКР в комплексной схеме лечения ХСН

Альдостерон – минералокортикоидный гормон, секретруемый корой надпочечников. Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, альдостерон вызывает повышение артериального давления (АД), увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Увеличение секреции альдостерона, в свою очередь, является ответом на активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение синтеза ангиотензина II (АТ II) или на повышение уровня калия плазмы крови. Кроме того, обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в сердечной мышце. Рецепторы альдостерона были обнаружены в почках, сердце и центральной нервной системе. Местная секреция альдостерона также регулируется АТ II и изменениями водно-электролитного баланса [10–13].

В экспериментальных моделях было показано, что активация МКР стимулирует кардиальный фиброз. У пациентов с сердечной недостаточностью (СН), а также у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) использование АМКР снижает скорость обмена внеклеточного матрикса, которую оценивали посредством измерения уровней биомаркеров коллагена в сыворотке. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что АМКР благоприятно влияет также на несколько других важных механизмов, для которых доказана роль в прогрессировании СН [10–13].

С начала 1980-х годов на фоне широкого использования ИАПФ в комплексной терапии ХСН стало известно, что их применение также приводит к снижению ангиотензинза-

висимого синтеза альдостерона. Возник вопрос о целесообразности и необходимости применения антагонистов альдостерона у больных с ХСН при условии, что терапия ИАПФ позволяет контролировать активность АТ II и альдостерона. Более того, в исследовании CONSENSUS было показано, что сочетанное применение эналаприла и спиронолактона в значительной степени увеличивало риск возникновения нежелательных явлений, прежде всего ухудшения функции почек и гиперкалиемии [14]. В итоге в выводах клинического исследования CONSENSUS было записано, что перед назначением ИАПФ больному с ХСН необходимо отменить антагонисты альдостерона. Следует отметить, что подобные наблюдения относились к сочетанию ИАПФ и высоких доз спиронолактона – 100 мг/сут и более. В результате антагонисты альдостерона стали постепенно вытесняться из комплекса терапии ХСН, и их применение не было рекомендовано в комбинации с ИАПФ [14].

В 1990-е годы появился целый ряд публикаций, свидетельствующих об отсутствии у ИАПФ способности эффективно контролировать активность альдостерона при длительном применении у больных с ХСН. Оказалось, что первоначальный эффект применения ИАПФ нестабилен. С течением времени у больных с ХСН наблюдается постепенное увеличение активности альдостерона, что связано как с активацией альтернативных стимулов его синтеза, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих реактивацию образования АТ II. Тем не менее повышение концентрации альдостерона у пациентов с ХСН встречается чаще и развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может иметь место при отсутствии реактивации образования АТ II [15]. Так, несмотря на применение ИАПФ, до 40% пациентов имеют концентрацию альдостерона в плазме выше 144 пг/мл, а развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может в значительной степени варьировать и происходить у 20–50% пациентов с ХСН и левожелудочковой дисфункцией [15].

Следует отметить, что развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона характерно для терапии не только ИАПФ, но и БРА, и в настоящее время эта комбинация противопоказана [16, 17].

Хорошо известно, что длительная повышенная активность альдостерона приводит к развитию целого ряда нежелательных изменений в сердечно-сосудистой системе. Это предполагает многообразие потенциальных положительных эффектов у антагонистов альдостерона, подтверждением чему служат результаты ряда проведенных за последние годы исследований [9, 16].

Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН

Первым доказательством возможности применения эплеренона (следует отметить, что все исследования проводились с использованием оригинального препарата Инспра) для лечения больных с ХСН (II–IV ФК по NYHA) стали результаты исследования, в котором он сравнивался со спиронолактоном [18]. Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности эплеренона, назначаемого больным со стабильным течением ХСН в дополнение к стандартной терапии, включающей ИАПФ, диуретики и дигоксин. Эплеренон назначался в дозах 25, 50 и 100 мг/сут. Больные из группы контроля получали спиронолактон 25 мг/сут или плацебо. Всего в исследование был включен 321 больной. Через 12 нед от начала лечения и в группе эплеренона, и в группе спиронолактона отмечались значительное снижение уровня натрийуретического пептида, а также увеличение уровня альдостерона и ренина мочи в сравнении с плацебо. Достоверными различия становились при приеме эплеренона в дозе 50 мг/сут и выше. У пациентов, принимавших 100 мг эплеренона в сутки, отмечалось статистически значимое увеличение числа случаев гиперкалиемии (уровень калия выше 6 мэкв/л) – 12% против 8,7%

Таблица 1. Риск развития первичных конечных точек у больных повышенного риска с ХСН II класса по NYHA, получавших эплеренон при сравнении с плацебо

| Группы риска | Отношение шансов | 95% доверительный интервал | p |
|---|------------------|----------------------------|--------|
| Возраст >75 лет | 0,66 | 0,49–0,88 | 0,0044 |
| СД 2-го типа | 0,54 | 0,42–0,70 | 0,0001 |
| СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² | 0,62 | 0,49–0,79 | 0,0001 |
| АД ниже медианного значения (<123 мм рт. ст.) | 0,62 | 0,51–0,79 | 0,0001 |

в группе спиронолактона. У мужчин, получавших спиронолактон, увеличение уровня тестостерона встречалось чаще, чем в группе эплеренона. По влиянию на толерантность к физическим нагрузкам группы не отличались [18].

В плацебо-контролируемое клиническое исследование EMPHASIS-HF с эплереноном были включены 2737 пациентов с ХСН II ФК и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ в исследовании составила 26,1%) [19]. Критерием включения в исследование являлся показатель ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$ при величине комплекса QRS >130 мс, рандомизация в исследование была возможной или после госпитализации больного в течение ближайших 6 мес по какой-либо сердечно-сосудистой причине, или, если таковой не было, при наличии повышенного уровня одного из натрийуретических пептидов: мозгового натрийуретического пептида (BNP) ≥ 250 пг/мл или N-терминального фрагмента BNP – NT-proBNP ≥ 500 пг/мл у мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин. В исследование не включались пациенты после ОИМ, с тяжелой ХСН III–IV ФК, тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ ≤ 30 мл/мин) и исходным уровнем калия крови >5,0 ммоль/л [20].

Следует подчеркнуть, что в данное исследование были включены пациенты со всем спектром сопутствующей патологии, встречающейся в реальной клинической практике, что дает право имплементировать полученные данные на всю популяцию пациентов с ХСН [20].

Крайне важным фактом являлось то, что 94% пациентов в группе активного лечения АМКР перед включением принимали ИАПФ/БРА и 86,6% – β -АБ. Таким образом, в данном трайле сравнивалась тройная и двойная нейрогормональная блокада [19].

Эплеренон вначале назначался в дозе 25 мг 1 раз в сутки, и доза увеличивалась через 4 нед до 50 мг 1 раз в сутки (либо лечение начинали с дозы 25 мг каждый второй день и через 4 нед переходили на ежедневный прием этой дозы, если оценочная СКФ составляла от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²) при условии, что уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л.

Впоследствии исследователи оценивали пациентов каждые 4 мес и уменьшали дозу исследуемого препарата, если уровень калия в сыворотке составлял от 5,5 до 5,9 ммоль/л, и временно отменяли исследуемый препарат, если уровень калия в сыворотке составлял 6,0 ммоль/л или выше. Уровень калия в крови повторно измерялся в пределах 72 ч после снижения дозы или отмены препарата, и исследуемый препарат повторно назначали лишь в том случае, если уровень калия был ниже 5,0 ммоль/л [19].

Первичной конечной точкой являлась комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу СН. Заранее определенными протоколом вторичными исходами были госпитализация по поводу СН или смерть от любой причины, смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация вследствие любой причины и госпитализация по поводу СН. Подтверждение клинических исходов проводилось независимым комитетом в соответствии с заранее определенными критериями.

Для комитета по мониторингу данных и безопасности были запланированы два промежуточных анализа первичного клинического исхода после возникновения примерно 271 и 542 событий. Заранее статистически была определена

на рекомендация для прекращения исследования в случае выявления явного преимущества активного лечения (двусторонний $p < 0,001$ в пользу эплеренона). После второго промежуточного анализа комитет по мониторингу данных и безопасности сообщил сопредседателям исполнительного комитета исследования о том, что заранее определенная граница для выявления явного преимущества была пройдена, и исполнительный комитет принял решение остановить исследование [19]. Итак, что же послужило причиной столь значимого решения?

Самым главным результатом исследования явился факт того, что, несмотря на то, что пациенты исходно имели II ФК и находились на двойной нейрогормональной блокаде, присоединение к лечению селективного АМКР эплеренона в средней дозе 39,1 \pm 3,8 мг/сут (25–50 мг) в значительной степени улучшало клиническое течение заболевания и прогноз больных с ХСН. Прежде всего добавление эплеренона сопровождалось снижением риска смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации из-за ХСН (первичная конечная точка исследования) на 37% ($p < 0,001$) [19].

При этом эплеренон уменьшал и каждый из компонентов первичной комбинированной конечной точки: снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине (24%, $p = 0,01$), уменьшение количества госпитализаций из-за прогрессирования ХСН (42%, $p < 0,001$), являвшихся предварительно определенными вторичными конечными точками исследования.

Более того, терапия эплереноном приводила к снижению как риска смерти, так и числа госпитализаций больных с ХСН по любой причине соответственно на 24% ($p = 0,008$) и 23% ($p < 0,001$), а также снижению риска смерти из-за прогрессирования СН на 32% ($p = 0,05$). Следует также отметить, что на терапии эплереноном частота возникновения мерцательной аритмии была гораздо ниже, чем в группе сравнения: 25 (2,7%) из 911 против 40 (4,5%) из 883; ИР 0,58, 95% доверительный интервал 0,35–0,96; $p = 0,034$ [19].

Проведение последующего анализа показало, что эффект применения эплеренона прослеживался во всех группах больных и не зависел от возраста, пола, расовой принадлежности, этиологии СН, сопутствующей терапии, уровня АД, функции почек (табл. 1).

Таким образом, тройная нейрогормональная блокада с применением ИАПФ/БРА, β -АБ и АМКР была статистически достоверно и клинически значимо более эффективной по сравнению с двойной блокадой [19]. Аналогичные результаты, доказавшие клинически значимую и статистически достоверную эффективность эплеренона, были продемонстрированы японскими авторами в схожем по дизайну моноэтническом исследовании J-EMPHASIS-HF [21].

Крайне важен также факт того, что повышение эффективности терапии при добавлении эплеренона сопровождалось благоприятным профилем безопасности лечения. Терапия АМКР чаще приводила к развитию гиперкалиемии по сравнению с плацебо – повышение уровня калия >5,5 ммоль/л в исследовании было зарегистрировано у 158 (11,8%) пациентов в группе эплеренона и у 96 (7,2%) – в группе плацебо ($p < 0,001$). Это требовало коррекции дозы препарата, но не служило причиной прекращения лечения эплереноном: число выбывших пациентов из исследования из-за гиперкалиемии было абсолютно сопоставимым в обеих группах – соответственно 1,1% против 0,9% за весь

период наблюдения. Терапия эплереноном не провоцировала развитие гинекомастии и не сопровождалась ухудшением функции почек – в группе плацебо это происходило даже несколько чаще (2,3%), чем у больных, находившихся на активной терапии (1,9%). Важно, что эпизоды гипокалиемии (<3,5 ммоль/л) достоверно чаще возникали у больных в группе плацебо (11% против 7,5%, $p=0,002$) [19]. Необходимо отметить, что в исследованиях, проведенных в последние годы, авторы отмечают схожий благоприятный профиль эффективности и безопасности применения эплеренона как в общей популяции пациентов с ХСН, так и в особых подгруппах (например, с гипокалиемией, тахикардией) [22–24].

Таким образом, добавление эплеренона к рекомендованной схеме лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у пациентов II ФК приводило к статистически достоверным и клинически значимым благоприятным эффектам. Частота возникновения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН – составила 18,3% в группе эплеренона по сравнению с 25,9% в группе плацебо. Этот эффект был последовательным во всех заранее определенных подгруппах. При лечении эплереноном было выявлено также снижение как частоты смерти от всех причин, так и частоты госпитализации по любой причине.

Крайне важно отметить, что риск гипокалиемии был существенно снижен среди пациентов, получавших эплеренон. Кроме того, у пациентов не повышался риск развития гинекомастии и мастодинии, специфических осложнений при приеме неконкурентных ингибиторов МКР (спиронолактона). Это значимо улучшает переносимость препарата, приверженность пациента лечению и, в конечном счете, приводит к улучшению эффективности проводимой терапии.

Считаем целесообразным подчеркнуть, что наличие оригинального эплеренона (Инспра) в комплексной схеме лечения пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ позволяет также значимо экономить финансовые ресурсы здравоохранения и вести к уменьшению затрат на лечение пациентов данной группы без ухудшения качества оказания медицинской помощи [25–27].

Эффективность эплеренона у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ

Целью двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было изучение потенциальной пользы от применения эплеренона у пациентов с ОИМ (ИМ) [28].

Больные рандомизировались в группы эплеренона (от 25 мг через день до 50 мг ежедневно) или плацебо. Начальная доза препарата составляла 25 мг/сут и изменялась в зависимости от уровня калия при дальнейших контрольных определениях. В исследование включались больные с ОИМ (3–14-е сутки) вне зависимости от формы, подтвержденным стандартными клиническими и лабораторными критериями, и ФВ ЛЖ <40%. Обязательным условием для больных без сахарного диабета (СД) была хотя бы однократная регистрация одного из признаков СН: хрипов в легких, венозного застоя в легких по данным рентгеновского исследования, наличия третьего тона при аускультации сердца. Для больных СД наличие признаков СН не было обязательным. В исследование не включались больные, принимавшие калийсберегающие диуретики, а также с повышенными уровнями креатинина (>220 мкмоль/л) и калия (>5 ммоль/л) при первом лабораторном исследовании [28].

Всего в 674 центрах из 37 стран были включены 6642 больных. Между группами эплеренона ($n=3319$) и плацебо ($n=3313$) не было достоверной разницы по основному исходному показателю. Большинство пациентов

в обеих группах получали стандартное современное медикаментозное лечение ИМ: 75% – β -АБ, 87% – ИАПФ, 88% – ацетилсалициловую кислоту (АСК). Средняя продолжительность наблюдения составила 16 мес.

В группе эплеренона от всех причин умерли 478 (14,4%), в группе плацебо – 554 (16,7%); относительный риск (ОР) 0,85, $p=0,008$; от сердечно-сосудистых причин – соответственно 407 (12,3%) и 483 (14,6%); ОР 0,83, $p=0,005$. По сравнению с группой плацебо в группе эплеренона было на 15% меньше случаев госпитализаций по причине СН (ОР 0,85; $p=0,03$) и на 8% меньше госпитализаций по любой причине (ОР 0,92; $p=0,02$).

Применение эплеренона влияло на ряд показателей обмена: уровень калия сыворотки крови, креатинина, глюкозы. В сравнении с группой плацебо в группе эплеренона было меньше случаев гипогликемии (1,1% против 0,6%; $p<0,001$) и достоверно больше случаев как гиперкалиемии вообще (2,0% против 3,4%, $p<0,001$), так и выраженной гиперкалиемии (калий >6,0 ммоль/л). Гипокалиемия достоверно чаще возникала у принимавших плацебо. В целом уровень калия сыворотки крови повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным уровнем на 0,3 ммоль/л в группе эплеренона и на 0,2 ммоль/л в группе плацебо ($p<0,001$). Уровень креатинина повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным на 5,3 мкмоль/л в группе эплеренона и на 1,8 мкмоль/л в группе плацебо ($p<0,001$) [28].

При планировании исследования предполагалось оценить эффективность эплеренона не только у всех включенных больных, но и в отдельных подгруппах пациентов. Такой анализ показал, что лечение эплереноном достоверно снижало смертность от всех причин: у женщин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении >45 мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке крови при включении <4 ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени <96 мкмоль/л, у больных без СД, у больных с артериальной гипертензией до включения, у больных с ФВ ЛЖ <35%, у больных, не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству в первые 14 дней после ИМ, послужившего поводом для включения, у получавших лечение и β -АБ, и ИАПФ, получавших лечение диуретиками или АСК.

Также при анализе эффективности исследуемого лечения в отдельных подгруппах выявлено, что эплеренон снижал риск сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за сердечно-сосудистых причин) у мужчин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении >45 мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке при включении <4 ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени <96 мкмоль/л, без СД, с артериальной гипертензией до включения, с ФВ ЛЖ <35%, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству в первые 14 дней с момента ИМ, получавших лечение и β -АБ, и ИАПФ, получавших или не получавших ИАПФ, получавших диуретики, АСК, гиполипидемические препараты [28].

Крайне важен факт того, что ни в одной из выделенных подгрупп применение эплеренона не было связано с достоверным увеличением числа осложнений.

Таким образом, длительное лечение эплереноном в дозе от 12,5 до 50 мг/сут под контролем уровня калия, начатое в первые 3–14 сут ИМ у больных с низкой ФВ ЛЖ (<40%) и клиническими признаками недостаточности кровообращения и/или СД в добавление к стандартному лечению (АСК, β -АБ, ИАПФ), оказалось эффективным в отношении снижения смертности от всех причин и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительные субанализы данного трайла продемонстрировали высокую эффективность раннего назначения эплеренона как на госпитальные, так и на среднесрочные и долгосрочные результаты [29].

Исследование EPHESUS имело определенные ограничения, связанные как с критериями включения в выборку,

так и со сроками назначения эплеренона (начиная с 3-го дня заболевания). В связи с этим целью другого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (REMINDER) было получение доказательств эффективности эплеренона, назначенного в течение 1-х суток ОИМ.

В исследование REMINDER были включены 1012 больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST), без СН в анамнезе или признаков текущей СН, с ФВ ЛЖ < 40%, без почечной недостаточности. Пациенты получали эплеренон 25–50 мг/сут или плацебо на фоне стандартной терапии. Титрация дозы эплеренона осуществлялась на 2-е сутки до 50 мг в соответствии с уровнем калия сыворотки и функцией почек [30].

Лечение начиналось в течение первых 24 ч после появления симптомов болезни, желательно в течение первых 12 ч. Комбинированная первичная конечная точка включала: сердечно-сосудистую смертность, увеличение длительности данной или повторную госпитализацию в связи с развитием СН, устойчивую желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, а также снижение ФВ ЛЖ < 40% или повышение уровня натрийуретических пептидов через 1 мес после рандомизации.

В результате через 10,5 мес наблюдения первичная конечная точка была ниже в группе эплеренона – 18,4% (93 случая), чем в группе плацебо – 29,6% (150 случаев), со значительным (43%) снижением ОР ($p < 0,0001$). Натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) оказались повышенными через 1 мес у 25,9% контрольных пациентов и 16% в группе эплеренона ($p < 0,0002$). Другие элементы комбинированной конечной точки достоверно отличались между двумя группами при более низкой их частоте в группе эплеренона [30].

В исследовании REMINDER был подтвержден оптимальный профиль безопасности эплеренона. Не было разницы по уровню гиперкалиемии ни в группе эплеренона, ни в группе плацебо, при этом в контрольной группе чаще встречалась гипокалиемия ($p = 0,0002$) [30].

Сравнительная характеристика эплеренона и спиронолактона

Влияние АМКР на прогноз больных с ХСН впервые было показано в исследовании RALES (Randomized Aldacton Evaluation Study), в котором изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов альдостерона спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA) и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 25,4%). В исследование были включены 1663 больных, рандомизированных в 2 группы. Одна из групп получала в дополнение к стандартной терапии (ИАПФ, диуретики и др.) плацебо, вторая – спиронолактон в минимальной дозе (25 мг). Главной целью исследования была оценка влияния низких доз спиронолактона (12,5–50 мг/сут) на смертность больных с ХСН от всех причин. Средняя доза спиронолактона в протоколе составила 26 мг/сут. Срок наблюдения составил 2 года, в результате в группе спиронолактона были достигнуты снижение общей смертности на 30% ($p < 0,001$) и уменьшение количества повторных госпитализаций на 35%. При анализе вторичных конечных точек оказалось, что прием спиронолактона достоверно снижает риск смерти по сердечной причине на 31%, от прогрессирования СН – на 36% и риск внезапной смерти – на 29% [31].

При этом, несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, значительной оказалась частота побочных эффектов, основной причиной выбытия больных стало развитие гинекомастии в группе спиронолактона – 10% по сравнению с группой плацебо – 1%.

Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении МКР, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В итоге это

обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении МКР. Хотя сродство эплеренона к МКР меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона [13]. Этим объясняются его лучшая, по сравнению со спиронолактоном, переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов (гинекомастия, мастодиния, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла) [32]. В отличие от спиронолактона период полувыведения эплеренона составляет 4–6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии. Для достижения адекватной блокады альдостерона *in vivo* требуется доза эплеренона, составляющая 50–75% от дозы спиронолактона. Экскреция эплеренона происходит почками и через желудочно-кишечный тракт [12]. Основные эффекты спиронолактона реализуются благодаря наличию активных метаболитов канреноата и канренона (период полувыведения составляет от 17 до 22 ч), которые элиминируются из организма с мочой и желчью (метаболизируется в печени) [33].

Таким образом, селективный АМКР эплеренон имеет несомненные преимущества перед спиронолактоном. Мощная доказательная база, лучший профиль безопасности, переносимости, предсказуемый дозозависимый эффект, не связанный с функцией печени, позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона у пациентов с СН как после перенесенного ИМ, так и вследствие других причин.

Место эплеренона в современных клинических рекомендациях

Считаем целесообразным процитировать современные клинические рекомендации по применению АМКР у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ХСН (2016 г.): АМКР рекомендованы пациентам с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ при наличии симптомов, несмотря на терапию ИАПФ и β -АБ, для уменьшения риска госпитализации по причине ХСН и смерти (IA) [8].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой СН (Минздрав России, 2016) [примечание экспертов – в 2020 г. появятся Федеральные клинические рекомендации Российского кардиологического общества (РКО)/Минздрава России, в настоящий момент находятся на одобрении]: АМКР рекомендованы всем больным, имеющим симптомы ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; препарат выбора – эплеренон [2].
- Рекомендации Американского колледжа кардиологов (ACC)/Американской ассоциации сердца (AHA) по ведению СН (дополнение 2017 г.): назначение АМКР оправдано пациентам II–IV ФК по NYHA, находящимся в стадии С течения СН при ФВ ЛЖ < 40%, клиренсе креатинина > 30 мл/мин и уровне калия < 5,0 мэкв/л (класс рекомендаций I) [34].
- Рекомендации Канадского сердечно-сосудистого общества по ведению СН (дополнение 2017 г.): рекомендовано назначение АМКР пациентам с признаками ХСН и ФВ ЛЖ < 40% и пациентам с ФВ ЛЖ < 30% без признаков ХСН и СД (сильная рекомендация; доказательство высокого качества) [35].
- Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST – ОКСбпST (2015 г.): АМКР, в особенности эплеренон, рекомендованы для уменьшения риска сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти у пациентов с ФВ ЛЖ < 40%, СН или СД после перенесенного ОКСбпST (IB) [36].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ОКСбпST (Минздрав России):

у больных с ИМ при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в сочетании с СН или СД, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови $> 2,5$ мг/дл у мужчин или $> 2,0$ мг/дл у женщин) и гиперкалиемии (уровень калия в крови $> 5,0$ ммоль/л) в добавление к терапевтическим дозам ИАПФ и β -АБ показано использование блокатора рецепторов альдостерона (предпочтительно эплеренона); класс I, уровень B [37].

- Рекомендации АНА/АСС по ведению пациентов с ОКСбпСТ (2014 г.): блокада альдостерона рекомендована пациентам без выраженной дисфункции почек (креатинин $> 2,5$ мг/дл у мужчин или $> 2,0$ мг/дл у женщин) или гиперкалиемии (калий $> 5,0$ мэкв/л), уже получающим терапевтические дозы ИАПФ и β -АБ и с ФВ ЛЖ $< 40\%$, СД или признаками ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [38].
- Рекомендации ESC по ведению пациентов с ОИМпСТ (2017 г.): АМКР (эплеренон) рекомендован всем пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) или СН после перенесенного ИМпСТ (IB) [39].
- Диагностика и лечение больных с ОИМпСТ (Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2013): применение эплеренона в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, включавшей β -АБ и ИАПФ, показано больным с ФВ $< 40\%$ в сочетании с признаками ХСН или СД. В большинстве случаев титрование дозы можно начать на 3–14-е сутки заболевания при условии, что уровень креатинина в крови у мужчин составлял $< 2,5$ мг/дл (220 мкмоль/л) или < 2 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин, а уровень калия в крови – < 5 ммоль/л [40].
- Рекомендации АСС/АНА по ведению ИМпСТ (2013 г.): антагонисты альдостерона следует назначить пациенту со ИМпСТ без противопоказаний, уже получающему ИАПФ и β -АБ при ФВ ЛЖ $< 40\%$, с симптомами СН или наличием СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [41].
- Федеральные клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» (РКО, Минздрав России, 2020): АМКР рекомендуются всем пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти. При применении АМКР в комбинации с ИАПФ/БРА и β -АБ наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии $\geq 6,0$ ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, чем в проведенных исследованиях. Альдостерона антагонисты должны назначаться как во время стационарного лечения, так и амбулаторно, если не были назначены ранее [42].

Таким образом, тройная нейрогормональная блокада (ИАПФ или при его непереносимости БРА + β -АБ + АМКР) в схеме лечения пациентов с ХСН или систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ доказала свое клиническое преимущество и, следовательно, является основой терапии данной категории пациентов с целью улучшения выживаемости, снижения риска ранней и отдаленной смертности, снижения частоты госпитализаций по поводу СН, уменьшения клинической симптоматики. АМКР продолжают оставаться обязательным компонентом терапии пациентов с ХСН в случае замены ИАПФ или БРА на АРНИ.

Применение эплеренона, в отличие от неселективных АМКР, обладает более благоприятным профилем безопасности и переносимости. Гиперкалиемия, развивающаяся на фоне терапии эплереноном, является управляемой и не оказывает неблагоприятного действия на клинические исходы пациентов данной группы.

Конфликт интересов. Автор получает гонорары за выступления от компаний «Виатрис», «Пфайзер».

Conflict of interests. The author receives royalties for performances from Viatris, Pfizer.

Литература/References

1. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.Н., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: GEOTAR-Media, 2010; с. 7-77 [Fomin IV. Epidemiologia khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v Rossiiskoi Federatsii. In: Ageev FT, Arutiunov GN, Belenkov IuN, et al. Khronicheskaiia serdchnaia nedostatochnost'. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; p. 7-77 (in Russian)].
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2016;2:3-33 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Narusov Olu, et al. Diagnostika i lechenie khronicheskoi i ostroi serdchnoi nedostatochnosti. *Kardiologicheskii vestnik*. 2016;2:3-33 (in Russian)].
3. Ponikowski P, Anker S, Al Habib K, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. *ESC Heart Failure*. 2014;1(1):4-25. DOI:10.1002/ehf2.12005
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-402.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
6. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2015;55(10):13-21 [Sitnikova Mlu, Iurchenko AV, Liasnikova EA, et al. Rezultaty Rossiiskogo hospital'nogo registra khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v 3 sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii. *Kardiologiya*. 2015;55(10):13-21 (in Russian)].
7. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(2):67-75 [Arutiunov AG, Rylova AK, Arutiunov GP. Registr gositalizirovannykh patsientov s dekompensatsiei krovoobrashcheniia (registr Pavlovskoi bol'nitsy). Soobshchenie 2. Klinicheskoe znachenie i prognosticheskaiia rol' nekotorykh parametrov, opredeliaemykh pri fizikal'nom i instrumental'nom obsledovanii patsientov s dekompensatsiei krovoobrashcheniia. *Zhurnal Serdchnaia Nedostatochnost'*. 2014;15(2):67-75 (in Russian)].
8. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
9. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.
10. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*. 1987;237(4812):268-75.
11. Cook CS, Berry LM, Kim DH, et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(12):1344-51.
12. Degasparo M, Joss U, Ramjoue A, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;240:650-6.
13. Delyani J, Myles K, Funder J, et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist. *Am J Hypertens*. 1998;11:94A.
14. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность. В кн.: Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова. Т. 4. М.: Практика, 2014; с. 192-291 [Tereshchenko SN, Zhiron IV. Khronicheskaiia serdchnaia nedostatochnost'. In: Rukovodstvo po kardiologii. Ed. El Chazov. V. 4. M.: Praktika, 2014; p. 192-291 (in Russian)].
15. Lee A, MacFadyen R, Struthers A. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail*. 1999;1(4):401-6.
16. Guichard J, Clark D III, Calhoun D, Ahmed M. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:321-31.
17. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2013;85(12):137-44 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Osmolovskaia IuF. Antagonisty mineralokortikoidnykh retseptorov v lechenii bol'nykh s serdchnoi nedostatochnost'iu posle infarkta miokarda s khronicheskoi serdchnoi nedostatochnost'iu. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2013;85(12):137-44 (in Russian)].
18. McMahon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1:190-6.
19. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
20. Zannad F, McMurray J, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(6):617-22.
21. Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J*. 2017;82(1):148-58. DOI:10.1253/circj.CJ-17-0323

22. Ferreira J, Duarte K, McMurray J, et al. Data-Driven Approach to Identify Subgroups of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With Different Prognoses and Aldosterone Antagonist Response Patterns. *Circ Heart Fail.* 2018;11(7):e004926. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004926
23. Rossignol P, Girerd N, Bakris G, et al. Impact of Eplerenone on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With Hypokalaemia. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):792-9. DOI: 10.1002/ehfj.688
24. Chin K, Collier T, Pocock S, et al. Impact of eplerenone on major cardiovascular outcomes in patients with systolic heart failure according to baseline heart rate. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(7):806-14. DOI:10.1007/s00392-018-1410-4
25. Ademi Z, Pasupathi K, Liew D. Cost-Effectiveness of Eplerenone Compared to Usual Care in Patients With Chronic Heart Failure and NYHA Class II Symptoms, an Australian Perspective. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(18):e3531. DOI:10.1097/MD.0000000000003531
26. Athanasakis K, Bilitou A, Lee D, et al. Cost-effectiveness of Eplerenone in NYHA Class II Chronic Heart Failure Patients With Reduced LVEF: An Analysis for Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:583-90. DOI:10.2147/CEOR.S107831
27. Girerd N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2310-7.
28. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
29. Beygui F, Van Belle E, Ecollan P, et al. Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction. *Heart.* 2018;104(22):1843-9. DOI:10.1136/heartjnl-2018-312950
30. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al., REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2295-302.
31. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
32. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Блокада эффектов альдостерона у больных сердечной недостаточностью: современный взгляд на проблему – эплеренон (часть II). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2011;12(4):222-7 [Mareev Vlu, Skvortsov AA. Blokada effektiv al'dosterona u bol'nykh serdechnoi nedostatochnost'iu: sovremenniy vzgliad na problemu – eplerenon (chast' II). *Zhurnal Serdechnaia Nedostatochnost'.* 2011;12(4):222-7 (in Russian)].
33. Margolis J, Gerber R, Roberts C, et al. Adherence to Aldosterone-blocking Agents in Patients with Heart Failure. *Am J Therapeutics.* 2010;17:446-54.
34. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC.* 2017;70(6):776-803.
35. Ezekowitz J, O'Meara E, McDonald M, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33:1342-433.
36. Roffi M, Patroo C, Collet J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320
37. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Режим доступа: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/NSTEACS_1.pdf [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Available at: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/NSTEACS_1.pdf (in Russian)].
38. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of patients with non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC.* 2014;64(24):e139-e228.
39. 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(21):1991. DOI:10.1093/eurheartj/ehx637
40. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Режим доступа: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/STEACS_2.pdf [Diagnostika i lechenie bol'nykh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Available at: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/STEACS_2.pdf (in Russian)].
41. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC.* 2013;61(4):e78-e140.
42. Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. *Клинические рекомендации 2020. Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Gallavich AS, Uskach TM, et al. Khronicheskaja serdechnaia nedostatochnost'. *Klinicheskie rekomendatsii 2020. Ros. kardiolog. zhurn.* 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Комплексная терапия мультиморбидного пациента: фокус на воспроизведенные препараты

В.Н. Ларина✉

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

Аннотация

Хронические неинфекционные заболевания сопряжены с высокой летальностью и затратами на оказание медицинской помощи, в связи с чем необходима безопасная, эффективная и доступная терапия. Выбирая воспроизведенный препарат, врач может руководствоваться предположением, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Абсолютная уверенность в одинаковой эффективности оригинальных и воспроизведенных препаратов может появиться лишь после проведения хорошо спланированных исследований на сравнение терапевтической эквивалентности. Результаты российского многоцентрового открытого рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН, целью которого было сравнение двух вариантов комплексной терапии, основанной на применении только оригинальных или только генерических лекарственных препаратов у лиц со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца, показали сопоставимость эффективности оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов фармацевтической компании «Канонфарма продакшн» при достижении целевых значений артериального давления, частоты сердечных сокращений, липопротеинов низкой плотности и влиянии на качество жизни. Достаточное разнообразие препаратов производства данной фармкомпании открывает возможности для назначения любого из них, но для окончательного подтверждения биоэквивалентности, терапевтической эффективности и взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов необходимы дальнейшие крупные контролируемые исследования.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, исследование, лекарственные препараты, терапевтическая эквивалентность
Для цитирования: Ларина В.Н. Комплексная терапия мультиморбидного пациента: фокус на воспроизведенные препараты. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 498–503. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200922

REVIEW

Complex therapy of a multimorbid patient: focus on the reproducible drugs

Vera N. Larina✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Chronic noncommunicable diseases are associated with high mortality and high costs of medical care, and therefore require safe, effective and affordable therapy. When choosing a generic drug, a doctor may be guided by the assumption that the bioequivalence of medicinal substances is an indirect confirmation of their therapeutic efficacy. Absolute confidence in the same efficacy of original and generic drugs can only emerge after well-designed studies comparing therapeutic equivalence. The results of the Russian multicenter, open, randomized KARDIOKANON study, the purpose of which was to compare two options for complex therapy based on the use of only original or only generic drugs in persons with stable coronary artery disease, showed the comparability of the effectiveness of original and reproducible drugs of the pharmaceutical company "Canonpharma Production" in achieving the target value of arterial pressure, heart rate, low density lipoprotein and impact on quality of life. A sufficient variety of drugs produced by this pharmaceutical company opens up opportunities for the appointment of any of them, but further large controlled studies are needed to finally confirm the bioequivalence, therapeutic efficacy and interchangeability of original and reproducible drugs.

Keywords: chronic noncommunicable diseases, study, drugs, therapeutic equivalency

For citation: Larina VN. Complex therapy of a multimorbid patient: focus on the reproducible drugs. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 498–503. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200922

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) сопряжены с высокой летальностью и экономическими затратами системы здравоохранения и общества в целом. Учитывая, что ряд сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, онкологических и бронхолегочных заболеваний, а также сахарный диабет имеют общие факторы риска, Всемирная организация здравоохранения [1] ввела понятие 4 групп ХНИЗ и разработала программы по снижению летальности, составляющей до 63% всех смертей в мире от этих причин в возрасте до 70 лет.

В 2011 г. под руководством Всемирной организации здравоохранения более 190 стран достигли согласия в отношении глобальных механизмов для снижения бремени предотвращаемых ХНИЗ, включая Глобальный план действий по профилактике ХНИЗ и борьбе с ними. Этот план направлен на сокращение числа случаев преждевременной смерти на 25% к 2025 г. с помощью 9 добровольных глобальных целей: борьба с такими факторами, как артериальная гипертензия (АГ), употребление табака, вредное употребление алкоголя, нездоровый режим питания и недостаточная физическая активность, которые увеличивают риск развития ХНИЗ [2, 3].

Поскольку наблюдается увеличение продолжительности жизни населения и числа лиц, имеющих комплексную сочетанную патологию со стороны многих органов и систем, негативно влияющую на клиническое состояние и качество жизни человека, способствующую развитию осложнений,

Поскольку наблюдается увеличение продолжительности жизни населения и числа лиц, имеющих комплексную сочетанную патологию со стороны многих органов и систем, негативно влияющую на клиническое состояние и качество жизни человека, способствующую развитию осложнений,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., 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.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Таблица 1. Избранные клинические исследования с применением ИАПФ у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ

| Исследование | Препарат | Критерии включения | Период наблюдения | Эффект терапии на первичный конечный показатель |
|-----------------|---|---------------------------|-------------------|--|
| CONSENSUS | Эналаприл (n=127)/ плацебо (n=126) | ХСН, IV ФК NYHA | 0,5 года | Снижение общей смертности на 40% в течение 6 мес (26% против 44%; $p=0,002$) и на 31% за 12 мес (52% против 36%; $p=0,001$) |
| SOLVD-TREATMENT | Эналаприл (n=1285)/ плацебо (n=1284) | ФВ ЛЖ \leq 35%, I–IV ФК | 3,5 года | Снижение общей смертности на 16% (35% против 40%; $p=0,004$) |
| TRACE | Трандолаприл (n=876)/ плацебо (n=873) | ФВ ЛЖ $<$ 35% | 36 мес | Снижение смертности на 22% ($p<0,0014$) в группе трандолаприла в сравнении с плацебо |
| SAVE | Каптоприл (n=1115)/ плацебо (n=1116) | ФВ ЛЖ $<$ 40% | 42 мес | Снижение общей смертности на 19%, сердечно-сосудистой – на 21%, частоты ХСН, требующей госпитализации, – на 22%, повторных инфарктов миокарда – на 25%, по сравнению с плацебо |
| AIRE | Рамиприл (n=1004)/ плацебо (n=992) | Клинически выраженная ХСН | 15 мес | Снижение смертности на 27% ($p<0,002$) в группе рамиприла |

неблагоприятному прогнозу и повышению затрат на оказание медицинской помощи, безопасность и эффективность лечения пациентов с ХНИЗ рассматривается в качестве одной из приоритетных задач современной медицины [4–6].

Возможности фармакологического лечения ХНИЗ

Хорошо известно, что затраты на эффективный контроль заболеваний гораздо ниже, чем на лечение заболеваний с неконтролируемым течением. Это относится как к лицам старшего возраста, число которых увеличивается в последние годы, так и к лицам более молодого возраста, из-за нетрудоспособности которых государство испытывает значительные потери.

В существующих отечественных и международных клинических рекомендациях и руководствах по лечению ХНИЗ рассматривается подход к фармакотерапии, направленный не только на достижение индивидуальных целевых значений каких-либо показателей/состояний, но и на улучшение прогноза и снижение инвалидизации населения в целом. Кроме того, достижения последних десятилетий подтверждают необходимость учета ценностей и приоритетов пациента (независимость, продолжение трудовой и/или общественной деятельности, участие в семейной жизни) при выборе как тактики лечения, так и назначения фармакологических препаратов [7].

Необходимо обсуждать с пациентом не только вопросы влияния заболевания на качество повседневной жизни, самочувствие и возможные положительные и негативные последствия, но и «бремя лечения», а именно: как рекомендованная терапия и альтернативные виды лечения будут влиять на повседневную активность человека, соотношение ожидаемой пользы у пациента и превосходство ее над возможным риском при назначении определенной терапии, материальные затраты, развитие побочных эффектов и др.

Состояние здоровья человека зависит от многих факторов, включая и уровень развития фармацевтической промышленности. Медицинские факторы, демографические особенности и старение населения, изменения окружающей среды, технологическое развитие, миграционные процессы, травмы и пандемии вследствие техногенных и природных катастроф приводят к развитию и расширению всемирного фармацевтического рынка [8].

Во многих странах мира достигнуты определенные успехи в лечении ХНИЗ и уменьшении их осложнений, что обусловлено широким применением фармакологических средств и внедрением современных технологий лечения.

Достижением современной медицины является создание лекарственных препаратов (ЛП), улучшающих прогноз пациентов: снижение риска смерти, вероятности развития жизнеугрожающих осложнений и предупреждение инвалидизации населения. Высокая эффективность ЛП доказана в крупнейших международных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) по изучению возможности фармакологических средств воздействовать на смертность от специфической патологии, общую смер-

ность и др. К примеру, основные клинические исследования с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) позволили рассматривать данную группу ЛП как «золотой стандарт» лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); табл. 1 [9–13].

По результатам метаанализа R. Garg и соавт. [14] 32 недлительных (в течение 3 мес) РКИ (n=3870, получавшие ИАПФ, и n=3235, получавшие плацебо), в которых оценивались эффекты эналаприла, каптоприла, рамиприла, квинаприла и лизиноприла, также показано снижение общей смертности (относительный риск – ОР 0,77; $p<0,001$) и комбинированного исхода (смертность + госпитализации по поводу ХСН; ОР 0,65; $p<0,001$). Отмечалось улучшение выживаемости пациентов во всех анализируемых подгруппах – по возрасту, этиологии ХСН, функциональному классу (ФК) по NYHA, особенно среди пациентов, имевших выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ.

Благодаря мероприятиям по вторичной профилактике АГ и эффективности лечения увеличивается число пациентов, достигших целевого уровня артериального давления (АД), среди всех пациентов, имеющих АГ. Крупнейшее исследование SPRINT (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) показало снижение жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений на 25% и общей летальности на 27% среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [15].

Систематический обзор и метарегионный анализ 123 РКИ с участием 613 815 пациентов подтвердил связь снижения уровня систолического АД (на каждые 10 мм рт. ст.) с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,80; 95% доверительный интервал – ДИ 0,77–0,83), ишемической болезни сердца – ИБС (ОР 0,83; 95% ДИ 0,78–0,88), инсульта (ОР 0,73; 95% ДИ 0,68–0,77), сердечной недостаточности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,67–0,78), что в популяционных исследованиях привело к снижению общей смертности на 13% (отношение шансов 0,87; 95% ДИ 0,84–0,91) [16].

Гиперлипидемия является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а атеротромбоз и АГ – это не только ведущие причины сердечно-сосудистых осложнений, но и многофакторные заболевания, увеличивающие вовлеченность в патологический процесс других органов. В результате эпидемии ожирения, гиперлипидемии и сахарного диабета в ряде стран мира, включая и нашу страну, меняется фенотип пациента, что следует учитывать при разработке профилактических и лечебных мероприятий. В этой связи важно отметить, что ключевыми моментами последних рекомендаций по дислипидемии [17] являются необходимость выделения лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском и назначение агрессивной терапии, направленной на снижение уровня липидов в крови. Данные изменения базировались на результатах крупных РКИ – FOURIER [18], ODYSSEY-OUTCOMES [19] и ряда метаанализов, которые подтвердили положение: «чем ниже, тем лучше».

Рандомизированное исследование ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) [20] запланировано для получения новых данных о прогностической значимости реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильным течением ИБС, умеренной или выраженной ишемией миокарда по результатам разных нагрузочных методов. Пациенты рандомизированы в группу проведения инвазивных вмешательств (коронарная ангиография) в течение ближайших 30 сут в сочетании с медикаментозной терапией ($n=2588$) или в группу сравнения (медикаментозное лечение с проведением инвазивного вмешательства только при неэффективности фармакотерапии, $n=2591$). Через 5 лет наблюдения не отмечено различий между группами по количеству случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, частоты госпитализаций в связи с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью или успешной реанимации после остановки сердца (первичная конечная точка): 16,4% в основной группе и 18,2% в группе сравнения (ОР 0,93; 95% ДИ 0,80–1,08; $p=0,34$).

Таким образом, совершенствование фармакотерапии не вызывает сомнений в ее эффективности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а прогностическое значение инвазивного вмешательства у пациентов без гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии и выраженной ишемии миокарда на фоне медикаментозной терапии остается неоднозначным.

Воспроизведенные копии оригинальных ЛП

В последние годы растет внимание к изучению воспроизведенных копий (генериков) оригинальных ЛП. В Федеральном законе №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» оригинальное лекарственное средство определяется как «лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которого подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов». Воспроизведенное лекарственное средство определяется как «лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства». В 2004 г. предложено рассматривать генерик (Директива Европейского парламента и Совета ЕС №2004/27/ЕС о внесении изменений в Директиву №2001/83/ЕС) как антитезу и альтернативу патентованному препарату [21].

В мире выпускается более 300 тыс. наименований ЛП, при этом основное количество приходится на долю воспроизведенных копий оригинальных ЛП [22]. В связи с этим вопрос безопасности и эффективности последних волнует медицинское сообщество многих стран. Выбирая воспроизведенный препарат, врач может руководствоваться предположением, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Абсолютная уверенность в одинаковой эффективности оригинальных и воспроизведенных ЛП может появиться лишь после проведения хорошо спланированных исследований на сравнение терапевтической эквивалентности [23, 24].

Основные показатели воспроизведенного ЛП представлены ниже [25]:

- отсутствие патентной защиты;
- доступная цена;
- назначение и продажа под международным непатентованным наименованием;
- практически полное соответствие состава оригинальному препарату;
- соответствие фармакопейным требованиям;

- производство в условиях надлежащей производственной практики.

Имеющиеся в настоящее время многочисленные данные поддерживают применение воспроизведенных препаратов у многих пациентов с разными ХНИЗ. Это обусловлено рядом причин, в том числе необходимостью снижения стоимости лечения [26].

Препараты компании «Канонфарма продакшн»

Фармацевтическая компания «Канонфарма продакшн» располагает собственной научной и лабораторной базой и имеет около 200 наименований ЛП, которые успешно используются в клинике внутренних болезней и у мультиморбидных пациентов разного профиля с сердечно-сосудистой и неврологической патологией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ВИЧ-инфекцией. В состав продукции «Канонфарма продакшн» входят Бисопролол Канон, Бисопролол + гидрохлоротиазид Канон, Винпроприл® (винпоцетин + пирацетам), Депренорм® МВ 35 мг и Депренорм® ОД 70 мг (триметазидин), КардиАСК® (ацетилсалициловая кислота), Аторвастатин (аторвастатин), Ангиаканд® (кандесартана цилексетил), Алендронат Канон (алендронат натрия тригидрат), Спарекс®, Тиолепта®, Фосфонциале®, Мексиг 6®, Эсхол®, Ирбесартан Канон, Фелодипин Канон, Фозинап®, Метглиб®, Амлодипин (амлодипина бесилат) и другие препараты [27], в том числе входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП и льготного лекарственного обеспечения населения. Некоторые ЛП не имеют отечественных аналогов и приоритетны для производства в Российской Федерации.

К примеру, комбинированный препарат Винпроприл® имеет оригинальный состав, включающий винпоцетин, применяемый в широкой клинической практике для коррекции нарушения мозгового кровообращения, и пирацетам, улучшающий когнитивные функции. Данная комбинация удобна для применения, обеспечивает высокую приверженность лечению и является выгодной фармакоэкономически, что показано на примере сравнения данного препарата с Кавинтон® форте в сочетании с препаратом Ноотропил® [28].

При оценке эквивалентности варфарина производства фармацевтической компании «Канонфарма продакшн» в сравнении с оригинальным препаратом с участием 30 пациентов в возрасте от 45 до 89 лет, с тромбозом глубоких вен или фибрилляцией предсердий в анамнезе и невыраженной вариабельностью значений международного нормализованного отношения получена сопоставимая переносимость варфарина производства «Канонфарма продакшн» и препарата сравнения [29].

В открытом одноцентровом исследовании Ж.Д. Кобалева и соавт. [30] антигипертензивная эффективность и безопасность препарата Ангиаканд® (кандесартана цилексетил) [ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия] – селективного неконкурентного антагониста рецепторов ангиотензина II 1-го типа – оценивались у 54 пациентов в возрасте 55 (45; 62) лет (37% – лица мужского пола) с неосложненной неконтролируемой АГ длительностью 7 (4; 8) лет.

Через 4 нед приема Ангиаканда в дозе 16 мг в сутки статистически значимо снизилась медиана систолического и диастолического АД ($p<0,001$), центрального систолического ($p<0,001$), диастолического ($p<0,001$) и пульсового АД ($p<0,001$). Целевые уровни офисного АД достигнуты у 61% пациентов, по данным суточного мониторинга АД – у 68%. Отмечены высокая приверженность препарату (94%) и практически отсутствие нежелательных явлений (головная боль у одного пациента).

Короткий период наблюдения явился в исследовании существенным ограничением, которое не позволило оценить терапевтические эффекты Ангиаканда в полной мере, однако статистически значимое улучшение ряда показателей и хороший профиль безопасности позволяют рассматривать данный

препарат в качестве эффективного при лечении пациентов с АГ. Кроме того, кандесартан – высокоселективный блокатор ангиотензиновых рецепторов длительного действия за счет наличия карбоксильной группы. Показатель селективности у кандесартана более 10 000:1, что выше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1).

В популяции пациентов с АГ нередко встречаются когнитивные нарушения, затрагивающие все домены когнитивной деятельности. Лечение АГ является этиотропным, а применение вазоактивных и нейрометаболических препаратов – патогенетическим вариантом терапии, что позволяет предотвратить прогрессирование когнитивных нарушений до развития деменции и другие осложнения АГ. В работе Ю.А. Старчиной и соавт. представлены данные, в том числе и собственные, о возможностях нейрометаболических и нейропротективных препаратов (Винпотропил®, Холитилин®) при ведении пациентов с когнитивными нарушениями [31].

Показано, что данные препараты оказывают комплексное влияние на факторы риска развития сосудистых когнитивных расстройств, способствуют улучшению оперативной памяти и беглости речи, показателей слухоречевой памяти, повышению скорости реакции и концентрации внимания, что особенно важно у лиц с сочетанной патологией [32].

Ведущее место в лечении пациентов с АГ, ХСН, диабетической нефропатией занимают ИАПФ как наиболее эффективные средства, оказывающие модулирующее действие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы брадикинина. Пять ИАПФ имеют наибольшую доказательную базу по влиянию на прогноз у пациентов с ХСН – каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл [33]. В российском исследовании ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью) эффективность фозиноприла показана еще в 2002 г. [34].

Фозинап® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) является аналогом фозиноприла – ИАПФ, в составе которого присутствует фосфинильная группа. Фозиноприл – пролекарство, действующее после трансформации в печени и при всасывании слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с превращением в активный метаболит – фозиноприлат. Трансформация Фозинапа в фозиноприлат обеспечивает выраженный органопротективный эффект. Кроме того, сбалансированный двойной путь выведения из организма – почечная экскреция с мочой и печеночное обезвреживание активных метаболитов с последующим их выведением желчью через желудочно-кишечный тракт – позволяет рассматривать фозиноприл в качестве препарата выбора у лиц старшего возраста и при сочетанной сопутствующей патологии, включая АГ, ХСН с низкой ФВ ЛЖ и др. [35–37]. Особенно актуальной является возможность назначения фозиноприла у пациентов с низким уровнем систолического АД (100 мм рт. ст. и ниже) и дисфункцией почек, когда целесообразно назначение ИАПФ с двойным путем выведения.

Всегда представляют значимый клинический интерес сравнительные исследования по изучению соответствия биоэквивалентности терапевтической эффективности воспроизведенного и оригинального ЛП. Исследование терапевтической эквивалентности ЛП рассматривается как вид клинического исследования, имеющего цель выявить одинаковые свойства ЛП определенной лекарственной формы и наличие одинаковых показателей безопасности и эффективности ЛП, одинаковых клинических эффектов при их применении [23].

По этой причине проведено российское многоцентровое открытое рандомизированное исследование КАРДИОКАНОН в двух параллельных группах, целью которого было сравнение двух вариантов комплексной терапии, основанной на применении только оригинальных или только генерических ЛП у лиц со стабильно протекающей ИБС [38].

В исследовании приняли участие 120 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет (58,7±7,7 года) с документированной ИБС

Таблица 2. Перечень ЛП, сравниваемых в исследовании КАРДИОКАНОН

| Международное непатентованное наименование | Оригинальный препарат | Воспроизведенный препарат |
|--|-----------------------|---------------------------|
| Ацетилсалициловая кислота, 100 мг | Аспирин Кардио | Кардиаск |
| Клопидогрел, 75 мг | Плавикс | Клопидогрел |
| Индапамид, 1,5 мг | Арифон Ретард | Индапамид Ретард |
| Эналаприл, 10 и 20 мг | Ренитек | Эналаприл |
| Бисопролол, 5 и 10 мг | Конкор | Арител |
| Аторвастатин, 10–40 мг | Липримар | Аторвастатин |
| Амлодипин, 5 и 10 мг | Норваск | Амлодипин |
| Триметазидин, 35 мг | Предуктал® МВ | Депренорм® МВ |

и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Пациенты также должны были иметь стабильное клиническое состояние по крайней мере в течение 4 нед до скрининга в исследование.

Пациенты 1-й группы (n=59) получали оригинальные ЛП, 2-й группы (n=61) – воспроизведенные ЛП (генерики) компании ЗАО «Канонфарма продакшн» для лечения стабильной стенокардии напряжения (табл. 2).

В качестве критериев эффективности терапии рассматривались достижение целевых значений АД <130/80 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений 55–60 уд/мин в покое, уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <1,8 ммоль/л, снижение количества приступов стенокардии, потребности в приеме нитратов короткого действия и ФК стенокардии напряжения. Длительность исследования составила 12 нед.

В результате назначения оригинальных ЛП целевое значение АД достигнуто у 54% пациентов, генериков – у 44%, $p=0,08$; целевое значение частоты сердечных сокращений – у 51% пациентов 1-й и у 53% пациентов 2-й группы, $p=0,66$; целевой уровень ХС ЛПНП – у 27,7 и 9,9% пациентов соответственно, $p=0,002$. Однако, учитывая менее строгий критерий целевого уровня ХС ЛПНП (<2,5 ммоль/л), эффективность терапии достигнута у 67,3 и 65,4% пациентов соответственно ($p=0,77$). Значимых различий по особенностям течения стабильной стенокардии за период проведения исследования в двух группах пациентов отмечено не было.

Средняя стоимость терапии одного пациента с ИБС и стенокардией напряжения в течение 30 дней с использованием оригинального препарата составила 3000 руб., воспроизведенного препарата – 850 руб. (данные Arteka.ru/medlux.ru, 2018). Сходная разница сохраняется и в настоящее время.

Актуальность данного исследования не вызывает сомнений, поскольку в рутинной клинической практике и для врача, и для пациента эффективность, безопасность, соотношение польза/риск и цена/качество медикаментозной терапии крайне важны. Результаты исследования КАРДИОКАНОН позволили рассматривать соответствие генериков с доказанной биоэквивалентностью клинической эквивалентности оригинальных ЛП.

Значимым предметом обсуждения при терапии пациентов с ИБС является дозировка ЛП, его режим и длительность применения. Препарат метаболического действия триметазидин (Предуктал® МВ или Депренорм® ОД* 70 мг), который также входил в перечень ЛП в исследовании КАРДИОКАНОН, применяли 78% пациентов 1-й и 85,3% 2-й группы ($p=0,30$). Депренорм® ОД 70 мг – единственный препарат триметазида, имеющий лекарственную форму в таблетках в этой дозировке. Депренорм® ОД 70 мг в своем составе имеет уникальную матрицу с модифицированным высвобождением действующего вещества для приема внутрь 1 раз в сутки, что позволяет эффективно контролировать клинические проявления заболевания и улучшить приверженность лечению, обеспечивая достижение целевых значений.

Механизм действия триметазида – обратимого конкурентного ингибитора 3-кетоацил-кофермента А тиолазы – заключается в повышении переносимости клетками ишемии и адаптации к ней за счет переключения метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [39, 40].

Плейотропные эффекты триметазида включают нейро- и нефропротекцию, что открывает возможности для изучения комплексной органопротекции препарата Депренорм® ОД у мультиморбидных пациентов [41].

Заключение

Рациональный выбор ЛП осуществляется на основе фармакодинамических и фармакокинетических свойств. Нередко в рутинной клинической практике используется индивидуальный подход к пациентам с сочетанной патологией и вместо современных инновационных назначаются воспроизведенные ЛП с оптимальным соотношением эффективность/безопасность. В основе оригинального и воспроизведенного ЛП – одинаковое действующее вещество (международное непатентованное наименование) и множество других вспомогательных составляющих, качество и свойства которых могут различаться у этих двух групп ЛП. На сегодняшний день имеется достаточное разнообразие ЛП производства фармацевтической компании «Канонфарма продакшн», что открывает возможности для назначения любого из них при наличии соответствующих показаний у мультиморбидного пациента. При выборе ЛП также необходимо руководствоваться его доказательной базой при ее наличии. Поскольку воспроизведенный ЛП должен иметь доказанную терапевтическую взаимозаменяемость с оригинальным ЛП, для окончательного подтверждения биоэквивалентности, терапевтической эффективности и взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных ЛП необходимы дальнейшие спланированные контролируемые исследования с участием большого числа пациентов разного возраста.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases – cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases, diabetes. World Health Organization. Geneva, 2008. Available at: <https://www.who.int/nmh/Actionplan-PC-NCD-2008.pdf>. Accessed: 04.02.2021.
- Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020. World Health Organization. Geneva, 2013. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf?ua=1. Accessed: 04.02.2021.
- Ali MK, Jaacks LM, Kowalski AJ, et al. Noncommunicable Diseases: Three Decades Of Global Data Show A Mixture Of Increases And Decreases In Mortality Rates. *Health Aff (Millwood)*. 2015;34(9):1444–55. DOI:10.1377/hlthaff.2015.0570
- Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S, et al. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2019;4(3):e159–67. DOI:10.1016/S2468-2667(19)30019-2
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–6 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice.

*В данной работе применялся препарат Депренорм® МВ 70 мг, который к настоящему времени переименован в Депренорм® ОД 70 мг.

- algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian). DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
6. Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Бадейникова К.К., Мамедов М.Н. Исследование качества жизни и параметров клинико-биохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(1):31-5 [Akhmedova EB, Mardanov BU, Badeynikova KK, Mamedov MN. Quality of life, clinical and biochemical parameters in hypertensive patients with comorbid conditions. *Rational Pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(1):31-5 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-1-31-35
 7. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Вызовы и перспективы профилактической медицины на уровне первичного звена. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):15-21 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Larina VN. Challenges and perspectives of preventive medicine in primary care. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):15-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20182105115
 8. Сапир Е.В., Карачев И.А. Особенности мирового фармацевтического рынка и проблемы его освоения российскими компаниями. *Российский внешнеэкономический вестник*. 2016;8:97-111 [Sapir EV, Karachev IA. Features of the global pharmaceutical market and the problems of its exploration by Russia's companies. *Russian Foreign Economic Journal*. 2016;8:97-111 (in Russian)].
 9. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35. DOI:10.1056/NEJM198706043162301
 10. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al.; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. DOI:10.1056/NEJM199108013250501
 11. Køber L, Torp-Pedersen C, Ottessen M, et al. Influence of age on the prognostic importance of left ventricular dysfunction and congestive heart failure on long-term survival after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Am J Cardiol*. 1996;78(2):158-62. DOI:10.1016/S0002-9149(96)90389-6
 12. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77. DOI:10.1056/NEJM199209033271001
 13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342(8875):821-8.
 14. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-6
 15. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939
 16. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
 17. 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
 18. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
 19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174
 20. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922
 21. Денисова М.Н., Пархоменко Д.В., Дженирики и их место в лекарственном обеспечении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;2(8):94-9 [Denisova MN, Parhomenko DV. Generics and their place in drug supply. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2012;2(8):94-9 (in Russian)].
 22. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны дженериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом. *Качественная клиническая практика*. 2013;2:63-8 [Khoseva EN, Morozova TE. Ekonomicheskie preimushchestva i slabye storony dzenerykov v sisteme lekarstvennogo obespecheniya naseleniya v Rossii i za rubezhom. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2013;2:63-8 (in Russian)].
 23. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(2):241-5 [Kutishenko NP, Martsevich SYu, Vashurina IV. What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2011;7(2):241-5 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245
 24. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка. *Ремедиум*. 2011;2:69-70 [Davydova KS. Originalnye i vosproizvedennyye lekarstvennyye sredstva – realii sovremennogo farmatsevticheskogo rynka. *Remedium*. 2011;2:69-70 (in Russian)].
 25. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *РМЖ*. 2008;5:30-5 [Tarlovskaja EI. Generiki i originalnye preparaty: vzgljad prakticheskogo vracha. *RMJ*. 2008;5:30-5 (in Russian)].
 26. Гопиенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Воспроизведенные лекарственные препараты в онкологии. *Качественная клиническая практика*. 2019;4:15-22 [Gopienko IA, Ushkalova EA, Zyryanov SK. Generics and biosimilars in oncology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2019;4:15-22 (in Russian)]. DOI:10.1016/2588-0519-2019-4-15-22
 27. Канонфарма продакшн. Режим доступа: <https://canonpharma.ru/about/research/>. Ссылка активна на 10.03.2021 [Canonpharma Production. Available at: <https://canonpharma.ru/about/research/>. Accessed: 10.03.2021 (in Russian)].
 28. Дьяков И.Н. Оценка фармакоэкономической эффективности лечения хронического нарушения мозгового кровообращения с применением комбинации винпоцетина и пирарцетам. *Фармакоэкономические исследования*. 2015;2:1-8 [D'jakov IN. Otsenka farmakoeconomicheskoi effektivnosti lecheniya khronicheskogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya s primeneniem kombinatsii vinpotsetina i piratsetama. *Farmakoeconomicheskie issledovaniya*. 2015;2:1-8 (in Russian)].
 29. Хрусллов М.В., Ройтман Е.В. Оценка терапевтической эффективности варфарина производства ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия). *Архив внутренней медицины*. 2014;1:30-2 [Khruslov MV, Roitman EV. Otsenka terapevticheskoi effektivnosti varfarina proizvodstva ZAO "Canonpharma Production" (Rossiya). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;1:30-2 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2014-0-1-30-32
 30. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Хромова И.А. Антигипертензивная эффективность монотерапии кандесартаном у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. *РМЖ*. 2018;11(1):2-6 [Kobalava ZhD, Shavarova EK, Khromova IA. Antigipertenzivnaya effektivnost' monoterapii kandesartanom u patsientov s neoslozhnennoi arterial'noi gipertoniei. *RMJ*. 2018;11(1):2-6 (in Russian)].
 31. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):113-8 [Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive impairment in hypertension. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(1):113-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-113-118
 32. Захаров В.В. Винпроприл в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11):13-6 [Zakharov VV. Vinpropiril v lechenii distsirkulyatornoi entsefalopatii s nedementnymi kognitivnymi narusheniyami. *Zhur. nevroi. i psikiatir. im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11):13-6 (in Russian)].
 33. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
 34. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность*. 2002;3(1):38-9 [Mareev VYu. Farmakoeconomicheskaya otsenka ispol'zovaniya iAPF v ambulatornom lechenii bol'nykh s serdechnoi nedostatochnosti'iu (FASON). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002;3(1):38-9 (in Russian)].
 35. Лиманова О.А., Громова О.А., Федотова Л.Э. Терапия хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни: препараты выбора. *Нервные болезни*. 2020;4:77-84 [Limanova OA, Gromova OA, Fedotova LE. Therapy of chronic cerebral ischemia in patients with hypertension: first-line drugs of choice. *Nervnye bolezni*. 2020;4:77-84 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2020-12249
 36. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
 37. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 38. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(2):179-84 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML, 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
 39. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD003614. DOI:10.1002/14651858.CD003614.pub2
 40. 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):ehaa946.3099. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.3099
 41. Ларина В.Н. Мультисистемный эффект цитопroteкции. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):93-8 [Larina VN. Multisystem effect of cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):93-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.1.200732

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отчет о проведении круглого стола

А.О. Конради¹, Е.И. Баранова^{1,2}, В.С. Гуревич^{3,4}, Н.Э. Звартау¹, В.О. Константинов^{✉4}, Е.М. Нифонтов², А.Г. Обрезан³, А.В. Панов¹, М.Ю. Ситникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Аннотация

25 сентября 2020 г. в Санкт-Петербурге состоялся круглый стол при поддержке компании Abbott «Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», посвященный современному междисциплинарному подходу к ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), с участием ведущих российских кардиологов. ССЗ являются одной из основных причин смертности взрослого населения как в развивающихся, так и в развитых странах. К ключевым проблемам ведения пациентов с ССЗ необходимо отнести высокую частоту коморбидности, которая, согласно сердечно-сосудистому континууму, оказывает взаимное негативное влияние на течение и прогноз заболеваний. ССЗ наиболее часто сочетаются с метаболическими нарушениями, свойственными метаболическому синдрому, и сахарным диабетом 2-го типа. В настоящее время существует потребность в коррекции имеющихся подходов к ведению больных с ССЗ с сопутствующими метаболическими нарушениями в целях оптимизации и повышения эффективности мер со стороны специалистов здравоохранения. Аспектам современного междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ССЗ посвящена статья.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Конради А.О., Баранова Е.И., Гуревич В.С., Звартау Н.Э., Константинов В.О., Нифонтов Е.М., Обрезан А.Г., Панов А.В., Ситникова М.Ю. Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отчет о проведении круглого стола. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 504–510. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200950

NEWS

Tactics of management of patients with cardiovascular diseases. Roundtable report

Alexandra O. Konradi¹, Elena I. Baranova^{1,2}, Victor S. Gurevich^{3,4}, Nadezhda E. Zvartau¹, Vladimir O. Konstantinov^{✉4}, Eugene M. Nifontov², Andrey G. Obrezan³, Aleksei V. Panov¹, Maria Yu. Sitnikova¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

On September 25, 2020, in St. Petersburg, a round table was held with the support of Abbott company "Tactics of management of patients with cardiovascular diseases", dedicated to a modern interdisciplinary approach to the management of patients with cardiovascular diseases (CVD) with the participation of leading Russian cardiologists. CVD are one of the leading causes of adult mortality in both developing and developed countries. The key issues in the management of patients with CVD include the high incidence of comorbidity, which, according to the cardiovascular continuum, has a mutual negative effect on the course and prognosis of diseases. CVD are most often associated with metabolic disorders such as metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Currently, there is a need to correct the existing approaches to the management of CVD patients with

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Константинов Владимир Олегович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: atherosclerosis@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0805-1593

✉ **Vladimir O. Konstantinov** – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: atherosclerosis@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0805-1593

Конради Александра Олеговна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научной работе, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. каф. организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-8169-7812

Alexandra O. Konradi – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0001-8169-7812

Баранова Елена Ивановна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, дир. НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-9638-2303

Elena I. Baranova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-9638-2303

Гуревич Виктор Савельевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд. атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ, проф. каф. госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6815-444X

Victor S. Gurevich – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-6815-444X

comorbid metabolic disorders in order to optimize and improve the effectiveness of measures by health professionals. The article is devoted to aspects of a modern interdisciplinary approach to the management of patients with CVD.

Keywords: cardiovascular diseases, arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome, dyslipidemia, coronary heart disease

For citation: Konradi AO, Baranova EI, Gurevich VS, Zvartau NE, Konstantinov VO, Nifontov EM, Obrezan AG, Panov AV, Sitnikova MYu. Tactics of management of patients with cardiovascular diseases. Roundtable report. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 504–510. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200950

Введение

На протяжении нескольких прошедших десятилетий благодаря популяционным исследованиям в разных странах, а также прогрессивному развитию клинической фармакологии были разработаны эффективные подходы к профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В то же время ССЗ все еще являются одной из основных причин смертности взрослого населения как в развивающихся, так и в развитых странах [1]. Россия также имеет высокие показатели смертности от болезней системы кровообращения: согласно данным за 2017 г., в Российской Федерации она составляла 587,6 случая на 100 тыс. населения [2].

К ключевым проблемам ведения пациентов с ССЗ необходимо отнести высокую частоту коморбидности, которая, согласно сердечно-сосудистому континууму, оказывает взаимное негативное влияние на течение и прогноз заболеваний. ССЗ наиболее часто сочетаются с метаболическими нарушениями, свойственными метаболическому синдрому (МС), и с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. По данным Всемирной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на конец 2017 г. во всем мире было более 425 млн взрослых пациентов с СД [3, 4]. При этом IDF прогнозировала существенный рост числа больных СД, которое может составить к 2030 г. 578 млн, а к 2045 – 700 млн [5]. Схожую ситуацию можно наблюдать в отношении МС, распространенность этого кластера факторов риска прогрессивно увеличивается. Сочетание ССЗ с СД и МС не только ухудшает прогноз пациентов, но и требует особых подходов к терапии.

С учетом сказанного существует потребность в коррекции имеющихся подходов к ведению больных с ССЗ с сопутствующими метаболическими нарушениями в целях оптимизации и повышения эффективности мер, предпринимаемых специалистами здравоохранения. По этой причине 25 сентября 2020 г. в Санкт-Петербурге состоялся круглый стол при поддержке компании Abbott «Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», посвященный современному междисциплинарному подходу к ведению пациентов с ССЗ.

Артериальная гипертензия Сердечно-сосудистый риск

Согласно результатам исследований артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором, коррекция которо-

го может обеспечивать снижение риска смерти от ССЗ, что согласуется с формированием шкал оценки сердечно-сосудистого риска [2]. В исследовании ЭССЕ-РФ установлено, что более 40% взрослых россиян страдают АГ, однако только около 40% мужчин и 60% женщин получают терапию, а частота достижения целевых уровней артериального давления (АД) не превышает 40% [6]. В целях уменьшения смертности приоритетом специалистов в настоящее время становится коррекция сердечно-сосудистого риска. Ранее главной целевой группой считались пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, для которых вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение следующих лет составляла 10% [7]. Однако, согласно эпидемиологическому парадоксу Роуза, большинство ССО происходит у пациентов из группы низкого/среднего риска за счет существенно большей численности данной группы [8, 9]. Кроме того, среди пациентов с высоким риском крайне низка частота стойкого достижения целевых уровней клинически и прогностически значимых показателей, например АД [10], что формирует проблему резидуального сердечно-сосудистого риска.

Для пациента с АГ количественная оценка сердечно-сосудистого риска позволяет сформировать комплексный подход, направленный на его снижение, в который входят цели терапии, меры по изменению образа жизни, опции фармакотерапии, включая антигипертензивную и гиполипидемическую терапию [11].

Метаболический синдром

Одним из факторов, значительно осложняющих течение заболевания и прогноз пациента с АГ, является МС. Во всех странах Европы с 1980 по 2016 г. отмечена тенденция к снижению распространенности АГ и гиперлипидемии. Однако в странах со средним уровнем доходов, к числу которых относится и Россия, распространенность АГ среди мужчин возросла, а среди женщин тенденция к снижению АД была менее существенна. Одновременно с этим отмечен значительный рост доли пациентов с ожирением и СД во всех странах независимо от уровня дохода [12]. Несмотря на наличие разработанных критериев диагностики МС, в РФ отсутствует практика постановки такого клинического диагноза. При этом МС является полиэтиологическим на-

Звартан Надежда Эдвиновна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института медицинского образования, зам. ген. дир. по работе с регионами, нач. управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-6533-5950

Нифонтов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач высшей категории. ORCID: 0000-0001-7429-2331

Обрезан Андрей Григорьевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0001-6115-7923

Панов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. научно-исследовательским отд. ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-4053-4512

Ситникова Мария Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-0139-5177

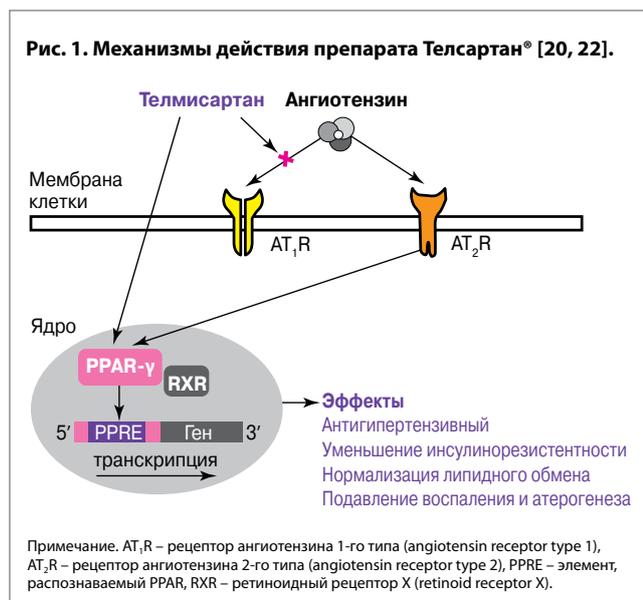
Nadezhda E. Zvartau – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0001-6533-5950

Eugene M. Nifontov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-7429-2331

Andrey G. Obrezan – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0001-6115-7923

Aleksei V. Panov – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0002-4053-4512

Maria Yu. Sitnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0002-0139-5177



рушением со сложной патофизиологией, которая включает механизмы воспалительных и нейрогуморальных влияний на сосуды и органы-мишени [13, 14].

По результатам исследования PAMELA АГ выявлена у более чем 80% пациентов с МС [15], а в исследовании GOOD (n=3370) отмечено, что частота МС была существенно выше среди пациентов с неконтролируемой АГ, чем у больных с оптимальным контролем заболевания [16].

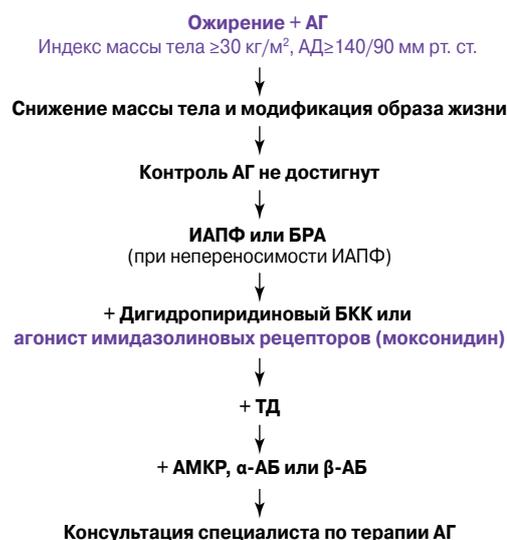
Для пациентов с АГ, диагностированной согласно действующим в России клиническим рекомендациям, принята схема лечения, которая предполагает использование пошагового подхода к интенсификации антигипертензивной терапии. Для большинства пациентов рекомендован старт терапии с антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в комбинации с антагонистами кальция или тиазидными (ТД) или тиазидоподобными диуретиками [17].

Телмисартан (Телсартан®) представляет собой БРА с уникальными свойствами, который, помимо рецепторов ангиотензина II, проявляет агонизм в отношении γ-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor γ – PPAR-γ); рис. 1. В исследовании ONTARGET (n=25 620), самом крупном исследовании по изучению эффективности препаратов, блокирующих РААС, телмисартан у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском ССО, 38% из которых имели СД 2-го типа, не уступал по эффективности рамиприлу в плане снижения риска развития фатальных и нефатальных ССО [18]. Результат исследования ONTARGET стал основанием для получения дополнительного уникального показателя телмисартана – снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском ССЗ. За счет высокой липофильности (максимальный объем распределения в классе – 500 л) и длительного периода выведения из организма (более 20 ч) телмисартан обеспечивает стойкое снижение АД в течение 24 ч, при этом действие в ночное время было более выраженным, чем при использовании рамиприла или валсартана [19, 20]. Помимо основного действия в качестве высокоэффективного антигипертензивного препарата (АГП) телмисартан, являясь частичным агонистом PPAR-γ, обладает уникальными плейотропными эффектами, положительно влияя на углеводный и жировой обмен при назначении препарата перорально в стандартных терапевтических дози-

Рис. 2. Классы препаратов в зависимости от их метаболических эффектов у больных АГ и их влияние на массу тела [25].

- Снижают АД и массу тела**
 - ИАПФ
 - БРА
 - Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин)
- Снижают АД и увеличивают массу тела**
 - β-АБ
- Снижают АД и усугубляют дисгликемию/дислипидемию**
 - ТД
 - β-АБ

Рис. 3. Схема ведения пациента с ожирением и АГ [26].



Примечание. БКК – блокатор кальциевых каналов, АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов.

ровках, рекомендуемых для лечения АГ [21]. Телмисартан воздействует на PPAR-γ, увеличивает концентрацию адипонектина в сыворотке крови, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, способствует нормализации липидного профиля, участвует в перераспределении жировой ткани, уменьшая таким образом количество висцерального жира [21].

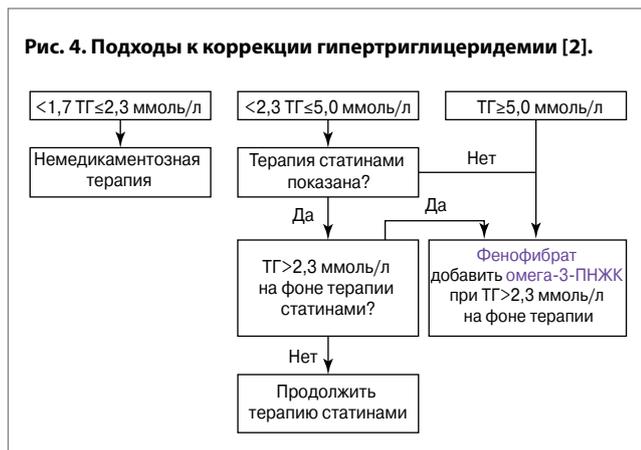
В арсенале врача имеются препараты телмисартана в фиксированных комбинациях:

- с блокаторами медленных кальциевых каналов – Телсартан® АМ;
- с ТД – Телсартан® Н.

Необходимо отметить, что настоящие рекомендации не включают специальных алгоритмов для терапии пациентов с АГ, имеющих МС и инсулинорезистентность [17], несмотря на необходимость существенной модификации подхода к лечению больных с этой патологией. Так, использование β-адреноблокаторов (β-АБ) и ТД было связано с более высоким риском развития СД (отношение рисков – ОР 1,25 и 1,35 соответственно), по данным метаанализа 22 исследований с участием 143 153 пациентов [23]. Таким образом, для больного АГ и МС использование ТД или β-АБ может считаться относительно нерациональным и должно быть продиктовано дополнительной клинической необходимостью.

В то же время в качестве рационального подхода к лечению таких пациентов может рассматриваться применение агонистов имидазолиновых рецепторов. В клиническом исследовании при сравнении с метформинем у пациентов с СД 2-го типа моксонидин (Физитенз®) обеспечивал

Рис. 4. Подходы к коррекции гипертриглицеридемии [2].



сопоставимое с метформином снижение инсулинорезистентности [24]. Наряду с ИАПФ и БРА Физиотенз® был включен в некоторые рекомендации по терапии АГ у пациентов с ожирением [25] (рис. 2), в том числе в качестве 2-й линии терапии в сочетании с ИАПФ/БРА [26] (рис. 3). Большое значение имеет тот факт, что препарат Физиотенз® можно использовать в комбинации с АГП любых классов [27].

Важно, что влияние моксонидина на уменьшение центральной симпатической активности и инсулинорезистентности приводит к снижению массы тела. В исследовании, проведенном J. Abellán и соавт. [28], добавление к стандартной терапии моксонидина (Физиотенз®) пациентам с неконтролируемой АГ и ожирением приводило к снижению систолического и диастолического АД на 23 и 12,9 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, к концу периода наблюдения – через 6 мес, у пациентов отмечено снижение индекса массы тела на 1,2 кг/м². В международном открытом многоцентровом наблюдательном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population) [29] с участием 5603 пациентов продемонстрировано снижение систолического и диастолического АД на фоне терапии моксонидином как в монотерапии, так и при добавлении к стандартной комбинированной терапии – в среднем на 24,5 и 12,6 мм рт. ст. соответственно, и также отмечено снижение индекса массы тела (в среднем на 0,7 кг/м²) и массы тела (в среднем на 2,1 кг) за 6 мес наблюдения [30]. Исследование SAMUS [31], в котором приняли участие 4005 больных, также подтвердило эффективность моксонидина в снижении уровня АД и массы тела у пациентов с АГ, МС и ожирением: систолическое и диастолическое АД снизилось на 27 и 13 мм рт. ст. соответственно за 8 нед лечения, а масса тела – в среднем на 1,4 кг с более выраженным эффектом до 4 кг у больных с ожирением 3-й степени. Поэтому существуют подходы к терапии пациентов с АГ и ожирением с включением в схему моксонидина (см. рис. 3) [26]. В российских рекомендациях по АГ 2020 г. отмечены положительные метаболические эффекты моксонидина в исследовании АЛМАЗ [17]. Также отмечается, что при наличии клинической целесообразности, с учетом особенностей течения заболевания, коморбидной патологии, переносимости лечения и профиля побочных эффектов, а также при наличии предпочтений пациента, связанных с его личным позитивным или негативным опытом, и, соответственно, с учетом ожидаемой приверженности лечению, врач имеет право назначать любой АГП, который зарегистрирован для лечения АГ в РФ, как в монотерапии, так и в комбинации. При этом отклонение от стандартных схем терапии требует соответствующего объяснения в истории болезни [17].

Таким образом, использование модифицированных подходов к ведению пациентов с АГ и МС может быть связано с улучшением эффективности терапии и снижением связанных с ней рисков.

Дислипидемия

Коррекция резидуального сердечно-сосудистого риска

Резидуальным риском считают риск сердечно-сосудистых событий, который сохраняется, несмотря на достигнутые целевые уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), АД и гликемии в соответствии с текущими стандартами лечения [32]. По результатам метаанализа 14 рандомизированных контролируемых исследований у пациентов (n=18 686), получавших гиполипидемическую терапию (статины), остаточный риск сохранялся в 78% случаев [33].

По мнению экспертов, чаще всего резидуальный риск связан с повышенными уровнями триглицеридов (ТГ), что подтверждают результаты ряда исследований, так как у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе имеет место смешанная дислипидемия.

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 среди пациентов с уровнем ТГ > 2,2 ммоль/л риск сердечно-сосудистых событий был на 67% выше, чем у больных с низким уровнем ТГ, даже при условии достижения ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [34]. Кроме того, в двух крупных когортных исследованиях показано, что уровни ТГ линейно связаны с повышением риска сердечно-сосудистых событий: у мужчин и женщин уровень ТГ 6,6 ммоль/л в сравнении с показателем 0,8 ммоль/л был связан с большим риском развития инфаркта миокарда – ИМ (ОР 5,1, 95% доверительный интервал – ДИ 3,5–7,2), ишемической болезни сердца – ИБС (ОР 3,2, 95% ДИ 2,5–4,1), ишемического инсульта (ОР 3,2, 95% ДИ 2,2–4,7) и смерти от всех причин (ОР 2,2, 95% ДИ 1,8–2,7) [35].

Более того, высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) оказывают сходное влияние на риск ИБС [36]. Клиническая значимость контроля и коррекции резидуального риска посредством снижения высокого уровня ТГ находит отражение и в клинических рекомендациях. Так, в российских рекомендациях национального общества по атеросклерозу пациентам с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском и ТГ в пределах 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, рекомендуется добавить фенофибрат, а при его недостаточном эффекте или непереносимости – препарат омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) по 2 г 2 раза в день [2]. Пациентам с гипертриглицеридемией в пределах 2,3–5,0 ммоль/л рекомендуется назначение статинов, а при их недостаточном эффекте – также фенофибрат, при его недостаточном эффекте или непереносимости – омега-3-ПНЖК. При уровне ТГ 5,0 ммоль/л и более препаратом 1-й линии является фенофибрат (рис. 4) [2]. Омакор® – единственный в России рецептурный препарат омега-3-ПНЖК.

Сформированные представления о роли коррекции ТГ в ведении больного основаны на результатах ряда крупных исследований, включая исследование FIELD (n=9975), в котором применение фенофибрата у пациентов с СД вызывало существенное снижение риска нефатального ИМ (-21%) и развития ССЗ (-27%), а также уменьшение вероятности поражения других органов-мишеней (ретинопатии, альбуминурии, нетравматической ампутации конечности). Безопасность терапии фенофибратом оставалась сопоставимой с плацебо [37].

Другой мишенью для коррекции дислипидемии является ХС, не относящийся к ЛПВП (не-ЛПВП ХС). Он прост в определении (ОХС-ХС ЛПВП) и требует для расчета всего 2 липидных показателя. Многочисленные исследования [38–43] показали, что его прогностическая значимость выше, чем у ХС ЛПНП. Этот показатель особенно актуален у лиц с гипертриглицеридемией, МС и СД 2-го типа. Целевые уровни не-ЛПВП ХС менее 2,6 ммоль/л для лиц с высоким риском; менее 2,2 ммоль/л – для лиц очень высокого риска и менее 1,8 ммоль/л – для лиц экстремального риска [2].

Ишемическая болезнь сердца

В настоящее время накоплен существенный опыт в области профилактики и лечения ИБС, однако существует ряд нерешенных вопросов. В арсенале клинициста имеются средства терапии, которые позволяют существенно влиять на течение заболевания и прогноз пациента, включая ИАПФ, β-АБ, антиагреганты, статины.

В то же время на фоне терапии статинами формируется ряд остаточных рисков, которые обуславливают перспективы формирования персональных подходов к лечению пациентов. К таким видам остаточного риска относятся:

- риск, связанный с повышенным ХС ЛПНП;
- риск, связанный с гиперхолестеринемией и низкой концентрацией ХС ЛПВП;
- риск, связанный с повышением липопротеина (а);
- воспалительный риск (повышенное содержание С-реактивного белка);
- тромботический риск (простые маркеры отсутствуют);
- риски, связанные с повышением тропонина.

При этом возможности коррекции таких рисков неоднозначны.

Коррекция воспалительного остаточного риска представляется сложной и недостаточно изученной проблемой. Эффективность коррекции воспалительного резидуального риска показана в клинических исследованиях канакиумаба (моноклональные антитела к интерлейкину-1).

Коррекция тромботического резидуального риска ранее была основана на использовании ацетилсалициловой кислоты (АСК) или двойной антиагрегантной терапии с добавлением клопидогрела (Плагрил®). Плагрил® производят в соответствии с стандартами надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice – GMP). Плагрил® является зарегистрированным в России воспроизведенным препаратом клопидогрела, который одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA), включен в Orange Book, что свидетельствует не только о наличии исследований по биоэквивалентности оригинальному препарату, но и терапевтической эквивалентности [44]. В России профессором В.В. Якусевичем и соавт. проведены 2 клинических исследования, свидетельствующих о терапевтической эквивалентности препарата Плагрил® оригинальному препарату [45, 46]. В настоящее время можно наблюдать тенденцию к переводу с тикагрелора и прасугрела на двойную терапию клопидогрелом и АСК для снижения риска кровотечений, особенно у пациентов, которым выполнили чрескожное коронарное вмешательство. Возможно использование фиксированной комбинации клопидогрела и АСК с дозами по 75 мг каждого в препарате Плагрил® А, которая позволит повысить приверженность терапии.

Детальное обсуждение коррекции резидуальных рисков, связанных с дислипидемией, представлено выше. Дополнительно стоит отметить, что омега-3-ПНЖК (Омакор®) предотвращают развитие и рост атеротромботических бляшек, оказывая многофакторное влияние на атерогенез: нормализуют функцию эндотелия и активность синтазы оксида азота, ослабляют кристаллизацию ХС, окисление ЛПНП, подавляют адгезию макрофагов и формирование пенных клеток [47]. Кроме того, в российском исследовании АРИФМЕТИКА показано, что прием омега-3-ПНЖК (Омакор®) связан с антиаритмическим эффектом у больных с ИБС с желудочковыми нарушениями ритма (класс V по Ryan) [48].

С момента появления первых исследований эффективности применения омега-3-ПНЖК для лечения

и профилактики ССЗ мнение экспертного сообщества в разные периоды изменялось. Однако в метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований (n=127 477) показано, что использование омега-3-ПНЖК существенно снижает риски:

- ИМ (ОР 0,92, 95% ДИ 0,86–0,99, p=0,020);
- сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,93, 95% ДИ 0,88–0,99, p=0,013);
- ССЗ (ОР 0,97, 95% ДИ 0,94–0,99, p=0,015) [36].

При этом эффект оставался положительным даже после исключения из анализа результатов исследования REDUCE-IT, в котором эффект омега-3-ПНЖК на прогноз пациентов оказался наиболее выраженным за всю историю изучения данного класса лекарственных средств [49]. Таким образом, у пациентов с ИБС Омакор® позволяет проводить эффективное снижение сердечно-сосудистого риска и уменьшает вероятность развития аритмий.

Хроническая сердечная недостаточность

Несмотря на успехи в терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), это заболевание остается существенной проблемой для здравоохранения. По мнению экспертов это обусловлено демографической ситуацией. Увеличение выживаемости и продолжительности жизни пациентов с систолической дисфункцией, а также общая тенденция к повышению среднего возраста населения в европейских странах формируют более существенную долю пациентов с нарушением диастолической функции левого желудочка [50]. В то же время даже для пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка прогноз остается неблагоприятным: в исследовании с участием 964 пациентов продемонстрировано, что в течение 3 лет после включения в исследование 12,2% пациентов достигали терминальной стадии ХСН, а 12,9% больных умирали без прогрессирования заболевания [51].

Для пациентов с нетяжелой ХСН главными целями терапии должны являться предотвращение внезапной смерти и замедление ремоделирования миокарда, для больных с тяжелой ХСН – уменьшение количества декомпенсаций и госпитализаций на фоне коррекции ремоделирования, а для пациентов с терминальной ХСН – поиск возможностей для выполнения трансплантации сердца и адекватное использование технологичных методов терапии [52].

Подход к терапии ХСН на современном этапе необходимо формировать комплексно с включением адекватной нейрогуморальной блокады, гибкой терапии диуретиками, высокотехнологичных методов лечения. Большое значение имеют обучение пациентов, полноценная терапия сопутствующей патологии. Существенное влияние на выживаемость таких больных оказывает правильная организация амбулаторного наблюдения, включающая специализированную кардиологическую службу [53].

В последние годы омега-3-ПНЖК (Омакор®) укрепляют свое место в терапии ХСН. В исследовании OMEGA-REMODEL (n=358) использование омега-3-ПНЖК в дозе 4 г/сут после ИМ приводило к снижению выраженности ремоделирования миокарда [54]. Кроме того, в исследовании с участием 2466 пациентов, которые перед включением перенесли ИМ, показано, что наиболее раннее (в течение 2 нед после ИМ) назначение омега-3-ПНЖК связано с более значимым предотвращением ремоделирования миокарда [55]. При ИБС и ХСН на фоне терапии Омакором регистрировались уменьшение риска нарушений ритма сердца, а также увеличение фракции выброса при СНнФВ [56]. Доказанная эффективность омега-3-ПНЖК в терапии ХСН позволила американским и европейским сообществам кардиологов включить данный класс в рекомендации по ведению пациентов с ХСН [57, 58].

Заключение

Эксперты, принявшие участие в круглом столе, сформировали следующие выводы в отношении коррекции ССЗ и снижения рисков их осложнений.

1. Для большинства пациентов с АГ необходимо отдавать предпочтение комбинированным схемам терапии с использованием двух, а при необходимости – трех АГП. Начало терапии с фиксированной двухкомпонентной комбинацией рекомендовано следующими группами препаратов: блокаторами РААС (ИАПФ или БРА) в сочетании с БКК или тиазидным/ тиазидоподобным диуретиком, например препаратами Телсартан® АМ или Телсартан® Н. Вместе с тем необходимо учитывать персонализированный подход к терапии.
2. Применение препарата Физиотенз® возможно на любом этапе терапии АГ при наличии клинической целесообразности, в том числе при плохой переносимости основных классов препаратов. Физиотенз® имеет преимущества у пациентов с МС, ожирением и/или СД 2-го типа, нарушением толерантности к глюкозе. При этом препарат можно комбинировать с любыми другими классами АГП. Физиотенз® эффективно снижает АД при резком его повышении.
3. Для определения сердечно-сосудистого риска необходимо проводить мониторинг всех показателей липидного профиля, включая уровень ТГ. Целевой уровень не-ЛПВП ХС – менее 2,6 ммоль/л при высоком риске; менее 2,2 ммоль/л – при очень высоком риске и менее 1,8 для лиц с экстремальным риском.
4. Для снижения риска ССЗ и их осложнений следует применять комбинированную гиполипидемическую терапию для воздействия на разные звенья атерогенеза при наличии смешанной дислипидемии, поскольку терапия статинами связана с сохранением резидуальных рисков.
5. Коррекцию гипертриглицеридемии (ТГ > 2,3 ммоль/л) рационально проводить с использованием фибратов (Трайкор®).
6. Препарат Омакор® является единственным в России рецептурным препаратом омега-3-ПНЖК, имеет несколько показаний. Эффективен для коррекции гипертриглицеридемии. При ИБС и ХСН на фоне терапии Омакор® регистрировались снижение риска нарушения ритма сердца, а также увеличение фракции выброса при СНнФВ.
7. Плагрил® является зарегистрированным в России воспроизведенным препаратом клопидогрела, который включен в Orange Book FDA США, имеет исследования терапевтической эквивалентности, проведенные в России. Фиксированная комбинация клопидогрела и АСК (Плагрил® А) позволяет повысить приверженность пациентов двойной антиагрегантной терапии.

Отношения и деятельность. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки со стороны фармацевтических компаний при создании данной статьи.

Relationships and activities. The authors declare no financial support from pharmaceutical companies for the creation of this article.

Литература/References

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7-42 [Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, VII peresmotr. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020;38(1):7-42 (in Russian)].

3. Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2019. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/963>. Ссылка активна на 26.07.2020 [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. Sakharnyi diabet 1-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2019. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/963>. Accessed: 26.07.2020 (in Russian)].
4. Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2019. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/970>. Ссылка активна на 26.07.2020 [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. Sakharnyi diabet 2-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2019. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/970>. Accessed: 26.07.2020 (in Russian)].
5. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/>. Accessed: 07.09.2020.
6. 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 SA, Balanova luA, Sha'nova SA, 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)].
7. SCORE Risk Charts. Available at: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>. Accessed: 18.03.2021.
8. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6279):1847-51.
9. Raza SA, Salemi JL, Zoorob RJ. Historical perspectives on prevention paradox: When the population moves as a whole. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(6):1163-5.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий врач*. 2016;7 [Sha'nova SA, Deev AD, Balanova luA, et al. Lechenie gipertonii u patsientov vysokogo riska. Monoterapiia ili kombinatsiia? *Lechashchii vrach*. 2016;7 (in Russian)].
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
12. Lüscher TF. "The lower the better" revisited: the new lipid targets in high risk patients. *Eur Heart J*. 2020;41(1):1-3.
13. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):367-85.
14. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66.
15. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Hypertension*. 2007;49(1):40-7.
16. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens*. 2008;26(10):2064-70.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/62_1. Ссылка активна на 18.03.2021 [Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Arterial'naia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/62_1. Accessed: 18.03.2021 (in Russian)].
18. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:21-9.
19. Gosse P. A Review of Telmisartan in the Treatment of Hypertension: Blood Pressure Control in the Early Morning Hours. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(3):195-201.
20. Poirier L, de Champlain J, Larochelle P, et al. A comparison of the efficacy and duration of action of telmisartan, amlodipine and ramipril in patients with confirmed ambulatory hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9(5):231-6.
21. Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертонией и ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):73-81 [Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. Primenenie telmisartana u patsientov s rezistentnoi arterial'noi gipertenziei i ozhireniem. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2019;18(1):73-81 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-73-81
22. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR gamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*. 2001;276(41):37731-4.
23. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
24. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456-65.
25. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: a society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-62.
26. Carnagarin R, Matthews V, Gregory C, Schlaich MP, et al. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(7):643-51.

27. Waters J, Ashford J, Jager B, et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC (Trial of Physiotens in Combination) Study. *J Clinical Basic Cardiol.* 1999;2:219-24.

28. Abellán J, Leal M, Hernández-Menárguez F, et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int.* 2005;67(Suppl. 93):20-4. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x

29. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *Int J Hypertens.* 2013;2013:1-9. DOI:10.1155/2013/541689

30. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens.* 2004;18(9):669-75. DOI:10.1038/sj.jhh.1001676

31. Мазур Н.А., Ломоносова А.А., Золозова Е.А., и др. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. *Российский кардиологический журнал.* 2012;4:74-8.

32. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26.

33. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.

34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med.* 2004;350(15):1495-1504.

35. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-35.

36. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):757-63.

37. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-61.

38. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161(11):1413-9.

39. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 2002;106(20):2537-42.

40. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ESG, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):35-41.

41. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA.* 2005;294(3):326-33.

42. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2220-8.

43. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):330-43.

44. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>. Accessed: 07.02.2021.

45. Якусевич 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 [Iakusevich VV, Petrochenko AS, Simonov VS, et al. Vliianie na dezagregatsionnuu aktivnost' trombotsitov original'nogo i dzhenericheskogo preparatov klopidogrela: rezul'taty randomizirovannogo sravnitel'nogo perekrestnogo issledovaniia. *Klinitsist.* 2011;4:64-70 (in Russian)].

46. Мазур Н.А., Ломоносова А.А., Золозова Е.А., и др. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. *Российский кардиологический журнал.* 2012;4:74-8 [Mazur NA, Lomonosova AA, Zolozova EA, et al. Vozmozhnosti korrektsii vysokoi ostatochnoi reaktivnosti trombotsitov na terapii dezagregantami. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2012;4:74-8 (in Russian)].

47. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:585-94.

48. Нифонтов Е.М., Шихалиев Д.Р., Богачев М.И., и др. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма. *Кардиология.* 2010;12:4-9 [Nifontov EM, Shikhaliev DR, Bogachev MI, et al. Antiaritmicheskaia effektivnost' omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot u bol'nykh stabil'noi ishemicheskoi bolezni'u serdtsa s zheludochkovymi narusheniami ritma. *Kardiologiia.* 2010;12:4-9 (in Russian)].

49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

50. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF-β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res.* 2007;74(2):184-95.

51. Kalogeropoulos AP, Samman-Tahhan A, Hedley JS, et al. Progression to Stage D Heart Failure Among Outpatients With Stage C Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):528-37.

52. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083 [Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo (RKO). Khronicheskaiia serdchnaia nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2020;25(11):4083 (in Russian)].

53. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология.* 2015;55(10):13-21 [Sitnikova Mlu, Iurchenko AV, Liasnikova EA, et al. Rezul'taty Rossiiskogo gospi'tal'nogo registra khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v 3 sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii. *Kardiologiia.* 2015;55(10):13-21 (in Russian)].

54. Heydari B, Abbasi SA, Shah R, et al. Effect of purified omega-3 fatty acids on reducing left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (OMEGA-REMODEL study): a double-blind randomized clinical trial. *JCMR.* 2015;17(1):07.

55. Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S, et al. Omega-3 Fatty Acids and Mortality Outcome in Patients With and Without Type 2 Diabetes After Myocardial Infarction: A Retrospective, Matched-Cohort Study. *Clin Ther.* 2013;35(1):40-51.

56. Marchioli R, Aldegheri MP, Borghese L, et al. Time course analysis of the effect of n-3 PUFA on fatal and non fatal arrhythmias in heart failure: secondary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J.* 2009;30(Abtract Supplement):165.

57. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.

58. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дислипидемия. Барьеры на пути больного к выполнению врачебных рекомендаций

А.Б. Сумароков✉

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

Аннотация

Неприверженность лечению или участие больного в лечении, частичное или полное, нередко наблюдается среди лиц, имеющих нарушения липидного обмена. Природа этого явления многопланова, так как ее корни – не только в медицинских проблемах. Неприверженность лечению сказывается на отдаленном прогнозе сосудистого заболевания. Обсуждены примеры барьеров на пути выполнения рекомендаций по лечению, которые стоят перед больным и его врачом.

Ключевые слова: дислипидемия, гиполипидемическая терапия, неприверженность лечению, приверженность лечению

Для цитирования: Сумароков А.Б. Дислипидемия. Барьеры на пути больного к выполнению врачебных рекомендаций. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 511–516. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200908

REVIEW

Dyslipidemia. Barriers on the way of the patient to the implementation of medical recommendations

Aleksander B. Sumarokov✉

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Non-adherence is a frequent pattern in patients with dyslipidemia. Reasons of this are not only medical problem. Non-adherence influences on long-term life prognosis in cardiovascular disease. Problems of non-adherence and barriers front to patient and his physician discussed.

Keywords: dyslipidemia, lipid lowering therapy, non-adherence to treatment, adherence to treatment

For citation: Sumarokov AB. Dyslipidemia. Barriers on the way of the patient to the implementation of medical recommendations. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 511–516. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200908

Эффективность медикаментозной терапии больного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при которых необходим регулярный длительный прием лекарственных средств, зависит от правильного выбора препарата или их сочетаний и от того, насколько точно выполняются предписания врача – режим приема и дозировки. Это аксиоматическое положение, казалось бы, не подлежит обсуждению, однако, как показывает практика, оно далеко не всегда выполняется без дефектов. Приверженность лечению (compliance, adherence) можно охарактеризовать степенью разрыва между реальным соблюдением изменений образа жизни и режима лечения и рекомендованными специалистом, наблюдающим больного. Отклонения в выбранных режимах терапии при необходимом длительном лечении часто встречаются при разных хронических заболеваниях, особенно среди пациентов с бессимптомным течением заболевания и отсутствием медицинского контроля. Это делает таких больных наиболее склонными к отходу от выполнения врачебных рекомендаций, малой приверженности лечению, неприверженности лечению (НЛ). Проблема НЛ носит комплексный многоуровневый характер, затрагивающий разные медицинские и социальные аспекты; она часто встречается на практике, несмотря на имеющиеся показания к терапии. При сердечно-сосудистой патологии НЛ часто встречается среди больных артериальной гипертонией, с ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, при дислипидемиях. Лечение больных с

тяжелыми дислипидемиями – важная задача, стоящая перед здравоохранением страны [1].

Проблема неполного выполнения больными рекомендованного на длительные сроки лечения встречается даже среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и влияет на прогноз заболевания [2–6]. Это в полной мере относится и к больным, имеющим дислипидемию. Частота применения статинов среди впервые обратившихся амбулаторно к врачу-кардиологу больных, которые имели повышенный уровень холестерина в крови, составила 32% и находилась в обратной зависимости от категории сердечно-сосудистого риска, достигая максимума в 42% при очень высоком риске, при этом частота достижения целевого уровня общего холестерина менее 4,5 и 4,0 ммоль/л у пациентов высокого и очень высокого риска равна 5,0 и 5,7% [7]. Прерывание терапии статинами ухудшает прогноз больного в долгосрочной перспективе [2, 8]. В результате невыполнение плана терапии уведет больного от эффективного в настоящее время лечения к «естественному течению болезни». Исследования показывают, что и сами больные, и наблюдающие их врачи склонны переоценивать точность выполнения намеченных планов длительной терапии, не учитывают пропуски препарата. В зарубежной литературе для оценки регулярности приема препарата используется отношение числа дней, в которые больной принимал препарат (Proportion of Days Covered – PDC), ко всему назначенному сроку, или отношение количе-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Сумароков Александр Борисович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: vokoramus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8115-851X

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

ства выданных доз препарата к числу дней приема (Mean Possession Rate – MPR). Порогом качественного участия больного в лечении принято считать величину показателей PDC и MPR 80%. НЛ у больных дислипидемиями встречается часто и нарастает по мере отдаления от дня начала применения препарата [9]. Через несколько лет после первые сделанного назначения препарата лишь 50% больных продолжают принимать статины. Это отмечается и при проведении первичной профилактики ИБС, и у больных артериальной гипертензией при наличии дислипидемии, реально имеющих высокий риск инсульта [10], и у больных, перенесших инфаркт миокарда [10, 11].

Причины НЛ всегда индивидуальны у каждого больного, но можно выделить общие закономерности. Среди больных, характеризующихся НЛ, отмечаются признаки общепатологического ряда – возраст, пол, наследственность; факторы, обусловленные соматическим (тяжесть состояния и сопутствующая патология, особенно перенесенный инсульт, болезни легких и диабет) и психологическим состоянием больного – забывчивость, предубеждения против приема лекарств; факторы медицинской природы (связанные с возможными нежелательными эффектами непереносимости препарата, лекарственной несовместимостью, в ряде случаев – с количеством принимаемых препаратов); склонность к самолечению; недостатки в организации качественного оказания медицинской помощи (ее доступность, укорочение времени визита к врачу, недостаточное внимание врача к разъяснению больному хроническим заболеванием его состояния, плана и целей лечения). Перечисленные факторы, способствующие НЛ, можно определить как немодифицируемые (пол, возраст, раса) и модифицируемые по аналогии с факторами риска ИБС [12]. Некоторые из модифицируемых факторов обычно находятся вне сферы внимания терапевта, но и на них мы должны обращать внимание, так как они оказывают влияние на отдаленный прогноз болезни [13].

НЛ у больных с дислипидемией, безусловно, имеет много общего с таким же явлением при других заболеваниях, однако можно выделить некоторые черты, характерные для НЛ при проведении именно гиполипидемической терапии (ГЛТ). Факторы, приводящие к НЛ среди больных при первичной профилактике сосудистой патологии, и причины НЛ у больных, проходящих лечение на фоне уже возникшего заболевания, имеют некоторые различия. У пациентов с высокой гиперлипидемией без признаков сосудистого заболевания, относящегося к первичной профилактике, на первый план в возникновении НЛ выходят психологические проблемы: убеждение «Я здоров» (анозогнозия), предубеждения против приема любых лекарственных препаратов, приоритет в стиле жизни проблем, связанных с работой, стремление избежать огласки среди окружающих факта приема лекарств. Эти стоящие перед больным барьеры особенно важно ликвидировать в случае впервые выявленной семейной гиперхолестеринемии, когда надо рано начать лечение. Помочь убедить такого больного может выявление коронарного кальциоза с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, фиксация внимания на семейный анамнез и наличие в нем случаев ранней смерти родных. Пожилой возраст пациента не является поводом для отмены терапии статинами, если проводимое лечение хорошо переносится. Отмена терапии статинами у пожилых ведет к росту неблагоприятных сосудистых событий на величину свыше 30% относительно группы продолжавших лечение [14]. Во французском популяционном исследовании среди наблюдавшихся на протяжении 2,4 года 120 173 пожилых человек старше 75 лет у 14,3% пациентов зафиксирован эпизод отмены терапии статинами и у 5396 (4,5%) человек отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Относительный риск любого сосудистого события составил 1,33 (95% доверительный

интервал – ДИ 1,18–1,50), коронарного осложнения – 1,46 (95% ДИ 1,21–1,75), цереброваскулярного осложнения – 1,26 (95% ДИ 1,05–1,51); риск прочих сосудистых событий также несколько возрастал – 1,02 (95% ДИ 0,74–1,40). Если лечение хорошо переносится и общее состояние пациента позволяет, терапию следует продолжить [14].

Среди пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания при проведении вторичной профилактики чаще называют другие причины НЛ, во многом связанные с основной симптоматикой патологии, состоянием больного, удобством приема назначенной терапии (кратность приема, полипрагмазия), а также опасением больного по поводу побочных явлений, недостаточным эффектом в отношении снижения липидных показателей плазмы крови. Проблема НЛ связана с общепатологическими признаками – возраст, пол, наследственность; медицинскими причинами – бессимптомность дислипидемии, состояние больного, обусловленное тяжестью заболевания (симптоматология, хрупкость больного), сопутствующими заболеваниями. Барьеры, стоящие перед больным при выполнении плана медикаментозного лечения, могут иметь психологическую природу: информация о возможности побочных явлений, опасения и страх, склонность пациента к забывчивости; проблемы с доступностью медицинской помощи, дефекты общения между врачом и пациентом, низкий образовательный уровень больного, в ряде случаев – медицинская безграмотность (неадекватное восприятие информации о болезни, ее лечении и лекарствах), склонность к самолечению. Возможное негативное влияние, способствующее НЛ, возникает в случае так называемого негативного плацебо-эффекта, когда страдания больного возникают вследствие психологических проблем на фоне приема лекарства, действию которого не присущи фармакологические эффекты, наблюдаемые у больного. Это явление установлено при сравнении частоты жалоб на побочные эффекты в открытых и ослепленных исследованиях [15]. Среди причин появления НЛ часто указываются снижение мотивации из-за субдепрессии, большого количества назначенных препаратов, отсутствие налаженного взаимопонимания между врачом и пациентом, воздействие алкоголя, финансовые сложности [16], отсутствие поддержки со стороны семьи, неверие в необходимость приема лекарств (табл. 1) [17, 18]. Некоторые больные избегают приема лекарств во время периода отдыха. Отсутствие ощущений болезни, бессимптомность дислипидемии, ложное чувство здоровья способствуют НЛ. Устранение после хирургического или эндоваскулярного лечения критического поражения атеросклерозом сосудистого русла и обусловленных им симптомов не означает в дальнейшем возможность отказа от приема медикаментов, как это порой представляется многим больным с ИБС.

Существуют **ятрогенные причины НЛ**, полной или частичной. Отрицание необходимости лечения статинами при дислипидемиях в настоящее время – нонсенс; чаще встречается недостаточно эффективное использование препарата. Наиболее частой причиной малой эффективности ГЛТ следует считать невыход на целевой уровень коррекции липидного обмена. Одного факта приема обоснованно выбранного препарата недостаточно для эффективного лечения; важно достижение в ходе терапии доказанного объективным способом фармакодинамического эффекта медикамента (целевого уровня), что должно сказаться на течении заболевания. Это нелегкая задача прежде всего для лечащего врача. Оптимальный контроль уровня липидов при назначении статинов отмечается лишь у половины (49,4%) пациентов, что показано в международном исследовании SERPHEUS, проведенном среди больных из 29 стран, в том числе России [19, 20].

Существует ряд дополнительных источников ятрогенного возникновения НЛ: частая смена наблюдающих врачей,

Таблица 1. Возможные препятствия для больного при выполнении лечения, упоминаемые в опубликованных метаанализах за 2010–2017 гг. (F. Devine и соавт., с изменениями [16])

| Наиболее часто упоминаемые препятствия для больного | Область, связанная с развитием НЛ | Препоны на уровне взаимоотношений с врачом и системой медпомощи | Частота упоминаний в литературе | |
|--|--|---|--|----|
| Недостаточная общая медицинская грамотность больных | Система медицинской помощи | Недостаточное информирование врачом пациентов о природе болезни и реальном состоянии их здоровья | + | |
| Отсутствие знаний о препарате | | Недостаточное информирование больных о действии лекарства | + | |
| Недостаточное общение с врачом | | Нет индивидуального подхода в общении с больным | + | |
| Нет доверия к доктору | Отношения врач – пациент | Потеря пациентов из-за недоверия к врачу | ++ | |
| Опасения насчет побочных эффектов | | Медико-биологическая проблема | +++ | |
| Предубеждение против приема препарата | | Психологическая проблема | + | |
| Убеждение: симптомов нет – лекарства не нужны | | Недостаточное объяснение больному важности лечения при малосимптомных состояниях | + | |
| Влияние алкоголя | | Воздействия для устранения привычки | + | |
| Забывчивость | | Применение методов напоминания | ++ | |
| Депрессия и снижение мотивации | | Недостаточные усилия по устранению симптомов депрессии | +++ | |
| Стоимостный барьер – цена лекарств и ее неполное покрытие страхованием | | Область социально-экономических отношений | Назначение больному недоступных по цене препаратов | ++ |
| Недостатки в контроле приема | Недостаточное внимание к поддержке процесса лечения пациента | | | + |
| Предубеждения | | | | + |
| Доступность медпомощи | | | | + |
| Культурные обычаи | Недостаточное внимание со стороны медицины к традициям культуры больного | | + | |
| Приоритет работы | | | + | |
| Уровень образования | | | ++ | |
| Возникшее желание поменять рутинный прием лекарств | Проблемы, связанные с проведением терапии | Неприятие больным назначенного плана лечения, склонность больного или врача к неоправданному новаторству | + | |
| Слишком большая нагрузка лекарствами | | Полипрагмазия | +++ | |
| НС | Клинико-фармакологическая проблема | Редкое побочное явление с неуточненной природой, интерферирующее с миалгиями другого происхождения, которые часто служат поводом для НЛ | +++ | |

отсутствие преемственности в терапии, проблемы в контакте с медперсоналом. НЛ при дислипидемии растет при плохом контроле лечения [21]. Следует обратить внимание на нередкое отсутствие у практических врачей понимания природы побочных явлений препарата, инертность в титровании терапевтической дозы, наблюдаемое порой отсутствие преемственности терапии между стационаром и амбулаторным звеном, замену препаратов с доказанной эффективностью на препараты без достаточного фармакодинамического эффекта, с сомнительной, по мнению исследователей, работавших с препаратом, эффективностью. Встречается нежелание врачей следовать общепринятым рекомендациям. В таком случае врач должен иметь твердое обоснование своей тактики, которое желателен обсудить с другими специалистами.

Недостижение эффективной целевой дозы, прекращение поиска на уровне субоптимальных доз – болезнь отечественной терапии, причем не только при лечении дислипидемии. Успех длительной терапии приносят лишь достигнутые и степень снижения концентрации липидов крови, и длительность наблюдаемого эффекта, которая должна быть многолетней, согласно принципу «лучше ниже, лучше дольше» [22–24].

Поддержка мотивации больного к лечению является важнейшим инструментом терапевта в профилактике возможного появления НЛ [25]. Большое значение имеет авторитет врача и учреждения, в которое обратился пациент. Больной должен ощутить эмпатию врача (сопереживание, заинтересованность в оказании помощи); это поможет пациенту поверить в успех проводимого лечения. Наиболее ценным для установления долговременного контакта меж-

ду врачом и пациентом для эффективного лечения является ясное понимание пациентом природы болезни, причин возникновения симптоматики, возможностей лекарственной терапии. Больной уже на начальном этапе болезни должен «научиться лечиться», чтобы избежать метода проб и ошибок на себе. При этом со стороны врача нежелателен патерналистский подход с диктовкой условий выполнения лечения. Правильное информирование больного и его понимание плана лечения лежат в основе действий врача, которые могут благоприятно отразиться на прогнозе заболевания. Напротив, конфликтные ситуации – способ направить больного на путь к НЛ. Спекуляции на тему мифа о разрушении организма лекарствами, паразитирующие на явлении нежелательных эффектов терапии, способствуют предубеждению против приема лекарств и самолечению. Нежелательное влияние на формирование предубеждений больного против медикаментозной терапии может оказывать и не подтвержденная достоверными источниками информация на тему медицины [26]. Если наблюдающий больного врач заподозрил у пациента НЛ, в дальнейшем он должен уделить этому аспекту особое внимание, например провести разъяснительную беседу с целью понимания больным природы болезни, назначить ему более частые визиты, ведение пациентом дневника приема лекарств, применить другие приемы профилактики НЛ.

Особое место среди причин, препятствующих лечению статинами, занимают проблемы, возникающие в связи с возможными **побочными явлениями терапии** [6, 27–32]. Непереносимость статинов (НС) в терапии дислипидемий служит барьером, который, хотя находится несколько в стороне от многих перечисленных причин НЛ, является

важнейшим фактором, влияющим на реакцию больного на лечение, и во многих случаях приводит к НЛ.

У ряда больных отмечаются явления НС, которая протекает в форме статиноассоциированной мышечно-скелетной боли (САМСБ), других побочных эффектов. НС возникает, когда на необходимых для достижения целевого уровня, нужного для снижения сосудистого риска, дозировках препарата возникают разные нежелательные явления: мышечные симптомы, головная боль, инсомния, диспепсия, сыпь, гинекомастия, боль в суставах, алопеция [28]. Частота таких явлений при приеме высоких доз статинов может достигать 10–15%. Миопатии, миозиты и рабдомиолиз, относящиеся к серьезным побочным эффектам, развиваются относительно редко. Проблема состоит в том, что истинная НС встречается не очень часто и носит чисто медицинский, клинико-фармакологический характер, но подозрение на нее – один из частых поводов для НЛ, что, в свою очередь, может влиять на прогноз [6]. В исследовании [6] при сопоставлении прогноза среди лиц с НС и НЛ и прогноза в группе больных с высокой степенью участия в лечении НС ассоциирована с увеличением частоты повторного инфаркта миокарда на 36% (41,1 vs 30,1 на 1 тыс. человеко-лет наблюдения соответственно), повышением частоты обострения течения ИБС на 43% (62,5 vs 43,8 на 1 тыс. человеко-лет наблюдения соответственно) при более низкой частоте общей смертности (79,9 vs 94,2 на 1 тыс. человеко-лет соответственно). При многофакторном анализе отношение риска при НС равно 1,50 по сравнению с больными с высокой степенью участия в лечении (95% ДИ 1,30–1,73) в отношении повторного инфаркта; 1,51 (95% ДИ 1,34–1,70) в отношении обострения ИБС и 0,96 (95% ДИ 0,87–1,06) в отношении общей смертности [6].

САМСБ требует внимательного отношения, чтобы исключить в случае подтвержденной ее связи с проводимой терапией переход к развитию серьезных осложнений. Сложность проблемы заключается в трудностях дифференциальной диагностики САМСБ ввиду неспецифической симптоматики в сопоставлении с картиной других нейромышечных заболеваний; используя имеющуюся симптоматику, дифференцировать САМСБ с другими проблемами, возникающими при патологии мышц и связочного аппарата, трудно. Больные с появившимися на фоне статинов новыми жалобами нередко самостоятельно прерывают лечение из-за убеждения в возможном развитии опасного побочного явления, что препятствует осуществлению ГЛТ. Побочные эффекты, ассоциированные с применением статинов, в большинстве своем сопровождаются жалобами, природа которых обусловлена сопутствующей патологией или связана с психологическими проблемами пациента. До 10% больных, получающих терапию статинами, бросают лечение из-за миалгии [33]. В контролируемых клинических исследованиях, в которых действие статинов рассматривалось на фоне плацебо, установлено, что частота нежелательных явлений на фоне приема статинов превышает уровень плацебо лишь на 0,1%. В постмаркетинговых исследованиях приводятся данные о более высокой частоте нежелательных явлений [34]. Наибольшее внимания врача заслуживают индуцируемая статинами **миопатия и рабдомиолиз**.

САМСБ (миопатия) проявляется болью или мышечной слабостью, судорогами. Обычно симптомы САМСБ возникают в первые 3 мес терапии, могут уменьшаться после снижения дозы и вернуться вновь при восстановлении прежнего режима приема препарата. В типичных случаях отмечаются ноющая боль и слабость сгибателей бедра и в мышцах плечевого пояса, иногда в спине, обычно симметрично с обеих сторон. В ряде случаев болевые ощущения могут быть весьма интенсивными, сопровождаться судорогами, мышечной слабостью. Иногда боли носят переходящий характер, проходят спонтанно. Квалифицированный разбор таких случаев позволяет отличить жалобы, свя-

занные с разными миалгиями, не имеющими причинно-следственных связей с приемом препарата; они обычно связаны с мышечно-фасциальными скелетными болями другой природы, которые часто встречаются у лиц среднего и пожилого возраста, в том числе среди не получавших статины пациентов. Для принятия решения о возможности продолжения терапии статинами или переходе на другие препараты важны результаты определения уровня креатинфосфокиназы (КФК), повышенный уровень которой говорит о поражении ткани мышц. Статиновые миалгии сопровождаются подъемом концентрации КФК до уровня, в 10 раз превышающего верхнюю границу нормы. Подозрение на миопатию возникает при уровне КФК свыше трехкратного превышения верхней границы нормы. Следует помнить, что повышение уровня КФК может быть вызвано гипотиреозом, при котором также наблюдаются самостоятельные мышечная слабость и подъем КФК, а также недавний эпизод значительных мышечных нагрузок. Снижение интенсивности проведения терапии статинами (с последующим решением вопроса о режиме продолжения ГЛТ) приводит к падению уровня КФК и исчезновению симптомов миозита. При остром рабдомиолизе (некроз скелетных мышц) этот показатель еще больше и превышает границу нормы в 40 раз и более. Появляется красно-коричневое окрашивание мочи. Частота рабдомиолиза при приеме статинов невелика: он встречается у 0,01% всех принимавших препарат лиц. В случае развития данного осложнения оно устраняется после прекращения приема статина. Рабдомиолиз требует госпитализации, поскольку некроз мышц может привести к острой почечной недостаточности из-за миоглобинурии. Предрасполагающими факторами к миопатии и рабдомиолизу могут быть пожилой возраст, гипотиреоз, предшествовавшие заболевания мышц, прием циклоспорина. Требуется наблюдение при патологии почек, следует спросить пациента о мышечных заболеваниях у прямых родственников. В очень редких случаях рабдомиолиз может начаться остро, обычно в этих случаях имеются предрасполагающие факторы. При лечении могут помочь «статиновые каникулы» – кратковременное прерывание терапии на 1–2 нед до ослабления симптомов с последующим принятием решения о дальнейшем варианте проведения ГЛТ в форме снижения дозировок статина, «статиновых каникул», переходе на другой статин, интермиттирующий прием статина, прибавлении к уменьшенной дозе статинов приема эзетимиба (ингибитор всасывания холестерина в кишечнике), применении препаратов PCSK9. Поэтому появление миалгии требует наблюдения и принятия взвешенного решения об опасности выявленных симптомов, но не исключает продолжения терапии. В любом случае такие жалобы требуют внимания. Надо понимать, что при полной отмене липидснижающей терапии статинами без ее необходимой коррекции больной может подвергнуться еще большему риску в среднесрочном будущем [32]. Следует избегать внезапного прекращения лечения статинами при появлении САМСБ. В случаях НС (инtolерантности к статинам) возможны постепенное снижение дозы, переход на другой препарат статинов, использование интермиттирующего режима приема [30] и других возможностей липидснижающей терапии. Проблема НС, связанная с их лекарственной природой, еще не нашла своего решения, поиски которого продолжаются в области биохимии, генетики, иммунологии этого явления.

Влияние статинов на печеночные ферменты является одним из ориентиров в контроле лечения больного. В настоящее время имеются рекомендации отказа от определения трансаминаз в ходе проводимой терапии из-за неспецифичности теста и его проведение только на старте терапии и в случае появления у больного каких-либо жалоб [28]. В ходе лечения допускается трехкратное

повышение уровня печеночных ферментов. Тяжелое повреждение печени возможно при терапии статинами, однако такие случаи являются редкостью, они составляют примерно 1 случай на 100 тыс. больных, получающих статины [35]. При появлении симптомов тяжелого поражения печени переход на другой препарат статинов не способствует регрессу поражения, и поэтому такой переход не рекомендуется.

Дифференциальный диагноз поражения печени на фоне терапии статинами проводится прежде всего с острым вирусным гепатитом, при этом хронический вирусный гепатит не является противопоказанием к статинам [33]. Влияние терапии статинами на появление симптомов сахарного диабета продолжают исследовать, поскольку природа явления не расшифрована до конца. Риск развития сахарного диабета на протяжении ближайших 5 лет повышен в 1,1–1,2 раза. Однако нежелательное влияние в виде относительно небольшого роста частоты сахарного диабета среди принимающих статины больных несомненно многократно перекрывается защитным действием против тяжелых осложнений атеросклероза. Схожие выводы делаются и в отношении наблюдавшегося некоторого учащения развития геморрагического инсульта, частота которого очень невелика, и параллельного снижения вероятности других сосудистых катастроф [33]. Полипрагматизация часто отмечается как одна из причин НЛ, особенно среди пожилых больных с сопутствующей патологией. При проведении ГЛТ у больных с фибрилляцией предсердий из-за повышенной вероятности побочных эффектов следует избегать одновременного назначения симвастатина и варфарина. Критического анализа при полипрагматизации заслуживает весь список назначений с исключением из него препаратов с сомнительным эффектом и не направленных на достижение ключевых задач терапии; следует исключить возможность лекарственного взаимодействия гипохолестеремических препаратов. В настоящее время в комбинированной терапии нуждаются большинство пациентов; она является основой современной стратегии ведения больных, обеспечивает возможности достижения целевых уровней показателей эффективности лечения: холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления, гликемии.

Можно упомянуть и **факторы, способствующие приверженности больного** проводимой терапии, – доверие пациента наблюдающему его врачу и к медицинскому учреждению, ясное понимание пациентом проблем со своим здоровьем и целей терапии, психологическая поддержка больного со стороны врача, положительные мотивации к деятельности, удобный режим приема препаратов, отсутствие тяжелой коморбидной патологии, успешное применение такого же лечения знакомыми, стимулирующие примеры течения аналогичного заболевания у близких родственников больного.

В многоплановой проблеме НЛ при дислипидемии можно выделить факторы, возможно влияющие на долгосрочный прогноз жизни, и факторы, которые могут сказаться на среднесрочном прогнозе. Среди последних – необоснованное резкое прекращение приема статинов в случае их непереносимости без сохранения липидснижающей терапии (в этом случае рекомендуются снижение дозирования статина, применение «статиновых каникулов», прибавление к уменьшенной дозе статина приема эзетимиба, переход на другой статин, интермиттирующий прием препарата, применение препаратов PCSK9); необоснованное прекращение приема статинов при тяжелой коморбидной патологии (инсульт, диабет). Можно предполагать, что появление на рынке новых липидснижающих лекарственных средств, имеющих значительно меньшую кратность приема и выраженной длительности гипохолестеремического действия, создаст новые возможности решения проблем НЛ при лечении дислипидемии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Шлякто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983 [Shlyakhto EV, Baranova EV. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what we can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-39833
2. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: systematic review. *Brit J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):684-98. DOI:10.1111/bcp.12339
3. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):206-13. DOI:10.1001/jamacardio.2018.4936
4. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017;263:36-41. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018
5. Huber CA, Meyer MR, Steffel J, et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin Ther*. 2019;41(1):107-17. DOI:10.1016/j.clinthera.2018.11.012
6. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1386-95. DOI:10.1016/j.jacc.2016.12.036
7. Ежов М.В., Близняк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применение статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;4(29):5-17 [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (Iceberg study). *Atherosclerosis i dislipidemii*. 2017;4(29):5-17 (in Russian)].
8. Dascalopoulou SS, Delahey JAC, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: an population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2083-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehn346
9. Halava H, Huuopponen R, Pentti J, et al. Predictors of first-year statin medication: A cohort study. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):987-95. DOI:10.1016/j.jacl.2016.04.010
10. Hertzua K, Martikainen P, Batty GD, Kivimäki M. Poor Adherence to Statin and Antihypertensive Therapies as Risk Factors for Fatal Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1507-15. DOI:10.1016/j.jacc.2016.01.044
11. Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после инфаркта миокарда (данные регистра REGATA). *Кардиология*. 2020;60(10):66-72 [Pereverzeva KG, Yakushin SS, Loukianov MM, Drapkina OM. Adherence to the treatment of patients in the long-term supervision period after myocardial infarction (according to the REGATA register). *Kardiologiya*. 2020;60(10):66-72 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.10.n1264
12. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):e84-e94. DOI:10.1093/pubmed/fdy088
13. Lansberg P, Lee A, Lee ZV, et al. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:91-102. DOI:10.2147/VHRM.S158641
14. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3516-25. DOI:10.1093/eurheartj/ehz458
15. Penson PE, Mancini GB, Toth PP, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023-33. DOI:10.1002/jcsm.12344
16. Devine F, Edwards T, Feldman SR. Barriers to treatment: describing them from a different perspective. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:129-33. DOI:10.2147/PPA.S147420
17. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2088-97. DOI:10.1056/NEJMsa1107913
18. Xu HY, Yu YJ, Zhang QH, et al. Tailored Interventions to Improve Medication Adherence for Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2020;11:510339. DOI:10.3389/fphar.2020.510339
19. Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(5):567-87. DOI:10.5551/jat.31179
20. Boytsov S, Logunova N, Khomitskaya Y; CEPHEUS II investigators. Suboptimal control of lipid levels: results from the non-interventional Centralized Pan-Russian Survey of the Undertreatment of Hypercholesterolemia II (CEPHEUS II). *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):158. DOI:10.1186/s12933-017-0641-4
21. Choudhry NK, Isaac T, Lauffenburger JC, et al. Effect of a Remotely Delivered Tailored Multicomponent Approach to Entrance Medication Taking for patients With Hyperlipidemia,

- Hypertension, and Diabetes. The STIC2IT Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1182-9. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.3189
22. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144
23. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(13):1507-16. DOI:10.1016/j.jacc.2020.07.059
24. Ryou IS, Chang J, Son JS, et al. Association between CVDs and initiation and adherence to statin treatment in patients with newly diagnosed hypercholesterolaemia: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2021;11:e045375. DOI:10.1136/bmjopen-2020-045375
25. Шайдюк О.Ю., Кудинова М.А., Таратухин Е.О., Ромашенко О.В. Врач – лечит, а больной – лечится? Современные представления о приверженности к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017;9:104-8 [Shaydyuk OYu, Kudinova MA, Taratukhin EO, Romashenko OV. Clinician – treats, and patient – being treated? Recent view on the treatment adherence in coronary heart disease setting. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;9:104-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-104-108
26. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):908-16. DOI:10.1093/eurheartj/ehv641
27. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14. DOI:10.1007/s10557-005-5686-z
28. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance – an attempt at unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23. DOI:10.5114/aoms.2015.49807
29. Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;11(1):96-101 [Drapkina OM, Chernova EM. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(1):96-101 (in Russian)].
30. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(3):157-73. DOI:10.1007/s40256-017-0259-7
31. Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. *CardioСоматика.* 2019;10(1):51-61 [Bubnova MG. Adverse effects of statin therapy: real evidence. *Cardiosomatics.* 2019;10(1):51-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/22217185.2019.1.190264
32. Зыков М.В. Проблема безопасности липидснижающей терапии. *Кардиология.* 2019;59(55):13-26 [Zykov MV. The problem of safety of lipid-lowering therapy. *Kardiologiya.* 2019;59(55):13-26 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2505
33. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):e38-e81. DOI:10.1161/ATV.000000000000073
34. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med.* 2008;23(8):1182-6. DOI:10.1007/s11606-008-0636-7
35. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012;56(2):374-80. DOI:10.1016/j.jhep.2011.07.023

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: новые возможности

Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова✉, Т.В. Пинчук, О.Н. Андреева

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

Аннотация

Обоснование. Важность своевременной диагностики ишемической болезни сердца в сочетании с доступностью, удобством и безопасностью методики холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) определяют необходимость поиска новых ЭКГ-маркеров, повышающих диагностическую ценность метода в оценке ишемии миокарда.

Цель. Оценить маркеры электрической негетомогенности процессов реполяризации миокарда у больных с различной выраженностью атеросклероза коронарных артерий.

Материалы и методы. Все 116 пациентов, направленных в стационар для проведения диагностической коронароангиографии, разделены на 3 группы: 1-я – выраженный коронарный атеросклероз, 2-я – начальный атеросклероз, 3-я – неизмененные коронарные сосуды (контрольная группа). В ходе исследования выполнено 12-канальное суточное мониторирование ЭКГ, оценены показатели микроальтернции зубца T (MAT), дисперсии интервала QT и QTc на максимальной и минимальной частоте сердечных сокращений (QTd_{max} и QTcd_{max}, QTd_{min} и QTcd_{min} соответственно).

Результаты. Результаты сравнительного анализа продемонстрировали значимые межгрупповые различия в отношении абсолютных значений MAT ($p=0,015$). Значения QTd_{max} ($p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,002$) и QTcd_{max} ($p_{1-2}<0,0001$ и $p_{1-3}=0,001$) оказались существенно выше в 1-й группе. В то же время по показателям QTd_{min} и QTcd_{min} статистически значимые различия не выявлены ($p>0,05$). Представленные результаты свидетельствуют в пользу более высоких абсолютных значений маркеров электрической негетомогенности миокарда у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (в сравнении с начальным атеросклерозом и неизмененными коронарными сосудами).

Заключение. Показатели электрической негетомогенности процессов реполяризации миокарда (MAT, QTd_{max} и QTcd_{max}) представляют собой перспективные ЭКГ-инструменты в оценке тяжести атеросклероза коронарных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, требующие, однако, дальнейшего изучения.

Ключевые слова: электрокардиограмма, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, коронарография, атеросклероз, дисперсия интервала QT, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Федулаев Ю.Н., Макарова И.В., Пинчук Т.В., Андреева О.Н. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: новые возможности. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 518–521. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200498

ORIGINAL ARTICLE

Holter monitoring in patients with stable cad: new opportunities

Yuri N. Fedulaev, Irina V. Makarova✉, Tatiana V. Pinchuk, Olga N. Andreeva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease (CAD) represents a real problem in clinical practice and can be improved by use of novel additional Holter ECG options.

Aim. To evaluate the markers of electrical inhomogeneity of repolarization process in patients with various degree of coronary atherosclerosis.

Materials and methods. All 116 patients, hospitalized for diagnostic coronary angiography, were divided into three groups: 1 – severe coronary atherosclerosis, 2 – initial atherosclerosis, 3 – normal coronary arteries (control group). A 12-lead Holter electrocardiography was performed to evaluate microvolt T-wave alternans (MTWA), QT and QTc dispersion on maximal and minimal heart rate (QTd_{max} and QTcd_{max}, QTd_{min} and QTcd_{min} respectively).

Results. Results of a comparative analysis have demonstrated significant differences between three mentioned groups referring to MTWA ($p=0,015$). QTd_{max} ($p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,002$) as well as QTcd_{max} ($p_{1-2}<0,0001$, $p_{1-3}=0,001$) were significantly higher in group 1 compared to others. At the same time, QTd_{min} and QTcd_{min} values didn't differ between the groups. The results of a current study indicated increased absolute values of the markers of an impaired repolarization in individuals with severe coronary atherosclerosis (compared to initial atherosclerosis and normal coronary arteries).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Макарова Ирина Владимировна** – ассистент каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: irina-makarova93@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5127-1300

Федулаев Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4040-2971

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Андреева Ольга Никитична – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-9626-3355

✉ **Irina V. Makarova** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: irina-makarova93@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5127-1300

Yuri N. Fedulaev – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-4040-2971

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Olga N. Andreeva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-9626-3355

Conclusion. The markers of electrical inhomogeneity of repolarization process in the myocardium (MTWA, QTd_{max} and $QTcd_{max}$) represent perspective ECG instruments in evaluation of the severity of coronary atherosclerosis in patients with stable CAD, still requesting further investigation.

Keywords: electrocardiography, Holter monitoring, coronary angiography, atherosclerosis, QT dispersion, coronary disease

For citation: Fedulaev YuN, Makarova IV, Pinchuk TV, Andreeva ON. Holter monitoring in patients with stable cad: new opportunities. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 518–521. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200498

Введение

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) является признанным методом диагностики нарушений ритма и проводимости [1, 2]. В то же время роль метода в выявлении ишемии миокарда неоднозначна и, в соответствии с европейскими рекомендациями 2019 г., ограничивается больными с вазоспастической стенокардией, а также со стенокардией в сочетании с аритмиями. Основными ЭКГ-критериями ишемии являются изменения конечной части желудочкового комплекса. В первую очередь речь идет о горизонтальной и косонисходящей депрессии сегмента ST [2, 3]. При этом следует отметить, что чувствительность холтеровского мониторирования в диагностике ишемических изменений сегмента ST в целом невысока и зависит от множества факторов – исходных характеристик ритма и сегмента ST, качества ЭКГ-сигнала, способов оценки выявленных изменений [3, 4]. Более того, при обследовании одного и того же пациента динамика изменений сегмента ST может существенно различаться в разные дни мониторирования [5]. Все перечисленное не позволяет рекомендовать оценку сегмента ST (по данным суточного мониторирования) в качестве скринингового метода диагностики ишемической болезни сердца (ИБС), так же как и для оценки тяжести ишемии [3, 5]. В то же время удобство, доступность и безопасность холтеровского мониторирования ЭКГ обуславливают необходимость поиска новых ЭКГ-маркеров, позволяющих увеличить диагностическую ценность метода у пациентов с атеросклерозом коронарных сосудов. В нашем исследовании в качестве подобных маркеров рассмотрены микроальтернация зубца T (MAT) и дисперсия интервалов QT и QTc, определенные на максимальной (QTd_{max} и $QTcd_{max}$) и минимальной (QTd_{min} и $QTcd_{min}$) частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Цель исследования – оценить маркеры электрической неомогенности процессов реполяризации миокарда (дисперсию интервалов QT и QTc, MAT) у больных с различной выраженностью атеросклероза коронарных артерий.

Материалы и методы

В обсервационном нерандомизированном исследовании приняли участие 116 пациентов, поступивших в кардио-

логические и терапевтическое отделения ГБУЗ ГKB №13 для выполнения диагностической коронароангиографии (КАГ). В исследование не включались лица, перенесшие крупные сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда – ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения) на протяжении последних 2 мес. Ранее проведенное хирургическое лечение ИБС – чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование – также служило основанием для отказа в участии в данном исследовании. Протокол исследования соответствовал основным положениям Хельсинкской декларации и одобрен локальным этическим комитетом ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Все обследуемые дали письменное согласие на участие в исследовании. На амбулаторном этапе участникам проведено 12-канальное холтеровское мониторирование ЭКГ на протяжении 24 ч с использованием приборов ИН-33м, КР-04, КР-06 («Медиком», РФ). Показатели MAT и дисперсии интервалов QT (на максимальных и минимальных значениях ЧСС) рассчитывались с использованием программного обеспечения Diacard, Winicar. Дисперсия интервалов QTc определялась по формуле Bazett (при ЧСС 60–100 уд/мин) или Framingham (при тахи-/брадикардии). Записи с фибрилляцией предсердий исключались из анализа. Исходя из результатов КАГ, мы распределили участников исследования на 3 группы: выраженный коронарный атеросклероз, начальные атеросклеротические изменения и неизмененные основные коронарные сосуды (группа контроля). Во всех случаях проведена балльная оценка тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini [6]. Оценка микроциркуляторных нарушений не проводилась. Статистический анализ данных выполнен с использованием программы SPSS (version 26, SPSS Inc, IBM Corporation, New York). Нормальность распределения оценивалась по критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения трех несвязанных совокупностей с отличным от нормального распределением использовался критерий Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения – U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения номинальных данных применялся критерий χ^2 Пирсона. Различия описывались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Таблица 1. Основные демографические, клинические и инструментальные характеристики участников исследования

| Критерий включения в группу (данные КАГ) | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | P |
|--|---|---|---|-------------|
| | Стеноз $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ при вовлечении ствола ЛКА) | Стеноз $< 70\%$ ($< 50\%$ при вовлечении ствола ЛКА) | Неизмененные крупные коронарные артерии | |
| Число пациентов | 38 | 40 | 38 | |
| Возраст, лет | 68 (59–72) | 66 (62–71) | 62 (59–71) | 0,392 |
| Мужской пол, % | 52,6 | 35,0 | 52,6 | 0,195 |
| ИБС, % | 100,0 | 90,0 | 42,1 | $< 0,001^*$ |
| ИМ в анамнезе, % | 63,2 | 20,0 | 0 | $< 0,001^*$ |
| АГ, % | 100,0 | 100,0 | 84,2 | 0,002* |
| ХСН со сниженной ФВ, % | 21,1 | 0 | 5,3 | $< 0,001^*$ |
| ФВ, % | 54 (40–59) | 62 (58–66) | 61 (56–67) | $< 0,001^*$ |
| Количество НЖЭС за сутки | 50 (21–270) | 13 (5–207) | 24 (7–160) | 0,074 |
| Количество ЖЭС за сутки | 58 (24–303) | 71 (2–650) | 4 (1–46) | 0,004* |
| Правый тип кровоснабжения, % | 68,4 | 70,0 | 68,4 | 0,681 |
| Gensini, баллы | 56 (24–108) | 5 (3–10) | 0 | $< 0,001^*$ |

Примечание. В круглых скобках представлены медиана и интерквартильный размах; ЛКА – левая коронарная артерия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы; здесь и далее в табл. 2: *различия статистически значимы.

Результаты

В исследование оказались включены 116 пациентов (54 мужчины и 62 женщины) в возрасте 47–80 лет, медиана возраста составила 64,5 года. Основные сведения об участниках исследования представлены в табл. 1.

Пациенты исследуемых групп сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам. В основных (1 и 2-я) группах преобладали пациенты со стабильной ИБС. В контрольную группу оказались включены лица с артериальной гипертензией, нарушениями ритма и микрососудистой ИБС. Диагноз «микрососудистая ИБС» ставился на основании клинических и инструментальных (признаки ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, ЭКГ с нагрузкой на тредмиле и/или стресс-эхокардиографии с добутином) критериев при наличии неизмененного коронарного русла по результатам КАГ. У большинства пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, значения фракции выброса (ФВ) находились в пределах нормы, однако усредненные значения показателя оказались значимо ниже в 1-й группе (по сравнению со 2 и 3-й группами, $p_{1-3}=0,001$, $p_{1-2}<0,001$). Количественные характеристики желудочковых нарушений ритма значимо различались в изучаемых группах за счет меньшего числа желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в 3-й группе ($p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,042$). Статистически значимые различия по наджелудочковым нарушениям ритма не выявлены ($p>0,05$). Результаты сравнительного анализа показателей электрической негетомогенности процессов реполяризации миокарда (MAT, QTd и QTcd) в исследуемых группах отображены в табл. 2. Указанные параметры не оценивались у пациентов с персистирующей/постоянной формой фибрилляции предсердий ($n=24$).

В ходе сравнительного анализа нами выявлены существенные различия по абсолютным значениям MAT, объяснявшиеся более высоким уровнем MAT в 1-й группе в сравнении со 2 ($p_{1-2}=0,019$) и 3-й группами ($p_{1-3}=0,06$, т.е. уровень значимости приближается к критическому). Значения QTd_{max} ($p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,002$) и QTcd_{max} ($p_{1-2}<0,0001$ и $p_{1-3}=0,001$) также оказались значимо выше в 1-й группе. В то же время по показателям дисперсии интервалов QT и QTc, вычисленным на минимальных значениях ЧСС, статистически значимые различия в изучаемых группах не выявлены. Представленные результаты свидетельствуют в пользу более высоких абсолютных значений маркеров электрической негетомогенности процессов реполяризации у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (в сравнении с начальным атеросклерозом и неизмененными коронарными сосудами).

Обсуждение

MAT зарекомендовала себя как удобный неинвазивный метод оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у больных с ИБС [2, 7, 8]. В частности, в исследовании T. Nieminen и соавт. MAT определена с использованием метода модифицированной скользящей средней у более чем 1 тыс. пациентов, имевших клинические показания для проведения велоэргометрии. Результаты многофакторного регрессионного анализа продемонстрировали наличие высокого риска внезапной сердечной смерти и сердечно-сосудистой смерти у лиц с патологическими значениями MAT (относительный риск 7,4 и 6,0 соответственно, $p<0,001$) [9]. В другой публикации имелись указания на более высокие значения MAT (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) у больных, перенесших ИМ, в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,05$), подтверждалось негативное прогностическое значение данного маркера в постинфарктном периоде [8]. В нашей работе впервые проведен сравнительный анализ значений MAT среди пациентов с разной ангиографической картиной, зафиксирован более высокий уровень MAT при тяжелом

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей электрической негетомогенности процессов реполяризации

| Число пациентов | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | P |
|--------------------------|---------------|-------------|-------------|----------|
| | 26 | 34 | 32 | |
| MAT, мкВ | 130 (112–175) | 98 (56–114) | 84 (57–129) | 0,015* |
| QTd _{min} , мс | 20 (16–36) | 16 (8–24) | 14 (12–24) | >0,05 |
| QTd _{max} , мс | 36 (24–53) | 16 (8–23) | 16 (11–28) | <0,0001* |
| QTcd _{min} , мс | 18 (16–34) | 18 (9–25) | 15 (11–26) | >0,05 |
| QTcd _{max} , мс | 48 (32–68) | 19 (11–30) | 24 (14–36) | <0,0001* |

коронарном атеросклерозе. Дисперсия интервала QT – еще один многообещающий показатель электрической негетомогенности миокарда. В одной из недавно опубликованных работ предлагается проводить оценку данного параметра в восстановительный период нагрузочного ЭКГ-тестирования для определения вероятности выраженного коронарного атеросклероза [10]. В другом исследовании в ходе тредмил-теста оценивалась дисперсия интервала QTc в сочетании со смещением сегмента ST (на максимальной нагрузке), что также позволяло увеличить диагностическую значимость метода [11]. По данным H. Helmu и соавт., существует сильная прямая корреляционная связь между дисперсией QTc и тяжестью атеросклеротического процесса, оцененной по шкале SYNTAX ($r=0,9$, $p<0,001$) [12]. Результаты нашего исследования также указывают на более высокие значения QTd_{max} и QTcd_{max} в случаях тяжелого атеросклеротического поражения коронарных сосудов, что в целом согласуется с данными, описанными H. Hasan-Ali и соавт. [11]. Вместе с тем следует обратить внимание на различия в использованных методах – суточное мониторирование и нагрузочные тесты соответственно. На наш взгляд, применение холтеровского мониторирования ЭКГ более обоснованно в связи с возможностью оценки показателей на фоне повседневной физической активности, однако сохраняется необходимость проведения крупных проспективных исследований с возможностью оценки прогностической роли показателей в каждой из групп.

Заключение

Показатели электрической негетомогенности процессов реполяризации миокарда (MAT, QTd_{max} и QTcd_{max}) представляют собой перспективные ЭКГ-инструменты в оценке тяжести коронарного атеросклероза у больных со стабильной ИБС, требующие, однако, дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 2020;41(5):655-720.
- Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Рос. кардиол. журн.* 2014;2(106):6-71 [Natsionalnye rossijskie rekomendatsii po primeneniiu metodiki kholterovskogo monitorirovaniia v klinicheskoi praktike. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014;2(106):6-71 (in Russian)].
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(41):407-77.
- Bjerregaard P, El-Shafei A, Kotar SL, Labovitz AJ. ST segment analysis by Holter Monitoring: methodological considerations. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8(3):200-7.
- Tzivoni D. Value and limitations of ambulatory ECG monitoring for assessment of myocardial ischemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(3):236-42.
- Nurkalem Z, Hasdemir H, Ergelen M, et al. The relationship between glucose tolerance and severity of coronary artery disease using the gensini score. *Angiology.* 2010;61(8):751-55.
- Huebner T, Goernig M, Schuepbach M, et al. Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives. *Ger Med Sci.* 2010;8:Doc27. DOI:10.3205/000116

8. Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:59-70 [Okisheva EA, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Vozmozhnosti kholterovskogo monitorirovaniia v otsenke mikrovol'noi al'ternatsii zubtsa T i turbulentnosti ritma serdtsa u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda. *Ul'trazvukovaja i funktsional'naia diagnostika*. 2011;3:59-70 (in Russian)].
9. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J*. 2007;28(19):2332-7.
10. Demirtaş AO, Urgan OD. Can QT interval prolongation or dispersion detected in a positive exercise ECG test predict critical coronary artery disease? *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019;1(4):7-12.
11. Hasan-Ali H, Maghraby MH, Fouad A, Abdel-Sayed A. Corrected QT dispersion improves diagnostic performance of exercise testing in diagnosing coronary artery disease. *East Mediterr Health J*. 2010;16(1):75-81.
12. Helmy H, Abdel-Galeel A, Taha Kishk Y, Mohammed Sleem K. Correlation of corrected QT dispersion with the severity of coronary artery disease detected by SYNTAX score in non-diabetic patients with STEMI. *Egypt Heart J*. 2017;2(69):111-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью

А.М. Алиева^{✉1}, Т.В. Пинчук¹, И.И. Алмазова², О.А. Эттингер¹, Р.К. Валиев³, М.А. Батов¹, И.Г. Никитин¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), и натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) отражают течение двух разных, но пересекающихся биологических процессов, поэтому маркеры могут предоставить дополнительную информацию о состоянии пациента. Будучи маркером гемодинамической нестабильности и растяжения кардиомиоцитов, NT-proBNP/BNP больше подходит для выявления хронической сердечной недостаточности, но прогностический потенциал этого маркера недостаточен для оценки возможности повторной госпитализации в течение 30 дней, а также других сердечно-сосудистых осложнений (ССО). ST2 является наиболее сильным и клинически значимым прогностическим маркером кумулятивных сердечно-сосудистых событий и смертности. Использование новых высокоспецифичных кардиобиомаркеров позволит прогнозировать развитие ССО с высокой степенью прогностической ценности и, следовательно, позволит профилактически назначать соответствующую патогенетическую терапию, направленную на улучшение качества жизни пациентов, снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и сокращение экономических затрат государства на лечение сердечной недостаточности и ССО.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, клиническое значение ST2, натрийуретические пептиды, биомаркеры, прогноз

Для цитирования: Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., Эттингер О.А., Валиев Р.К., Батов М.А., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 522–526. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606

REVIEW

Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure

Amina M. Alieva^{✉1}, Tatiana V. Pinchuk¹, Ilda I. Almazova², Olga A. Ettinger¹, Ramiz K. Valiev³, Maxim A. Batov¹, Igor G. Nikitin¹

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

²National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

Abstract

Stimulating growth factor expressed by gene 2 (ST2) and natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) reflect the flow of two different, but intersecting biological processes, so the markers provide independent and complementary information on the patient's condition. Being markers of hemodynamic instability or stretching of cardiomyocytes NT-proBNP/BNP is more suitable for detecting chronic heart failure, but this is not enough to rehospitalize patients for 30 days with the predictive qualities of this marker. ST2 is the strongest and clinically significant prognostic marker of cumulative cardiovascular events and mortality. The use of new highly specific cardiobiomarkers will make it possible to predict the development of cardiovascular complications with a high degree of predictive value, and therefore will allow prophylactically prescribing appropriate pathogenetic

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Алмазова Ильда Исмаиловна – врач-преподаватель ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». E-mail: almazovai@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6330-5264

Эттингер Ольга Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

Валиев Рамиз Камраддинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN-код: 2855-2867

[✉]**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Ilda I. Almazova – doctor-teacher, National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: almazovai@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6330-5264

Olga A. Ettinger – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN code: 2855-2867

therapy aimed at improving the quality of life of patients, reducing mortality from cardiovascular diseases and reducing the economic costs of the state for treating heart failure and cardiovascular complications.

Keywords: chronic heart failure, clinical significance of ST2, natriuretic peptides, biomarkers, forecast

For citation: Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, Ettinger OA, Valiev RK, Batov MA, Nikitin IG. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 522–526. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606

Биомаркеры при сердечно-сосудистых заболеваниях

Важным аспектом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является оценка прогноза, и, учитывая отсутствие «универсального» маркера неблагоприятного исхода заболевания, большой интерес с точки зрения стратификации риска в этой группе пациентов представляет мультимаркерная стратегия. Мультимаркерный подход оправдан необычайной сложностью и универсальностью биохимических взаимодействий, лежащих в основе патофизиологии ХСН. В то же время комбинированное использование нескольких параметров может более точно отражать ключевые звенья патогенеза и, следовательно, течение заболевания у каждого конкретного пациента.

Существует много потенциальных биомаркеров ХСН (рис. 1) [1]. В последние годы внимание исследователей было сосредоточено на изучении прогностической роли таких новых маркеров, как стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), и галектин-3. В настоящее время важнейшими требованиями к оценке риска являются максимальная индивидуализация и точность. Такая персонализация риска позволяет выявить наиболее уязвимых пациентов, в отношении которых тактика мониторинга и усиления терапевтических вмешательств наиболее оправдана.

Несмотря на то, что натрийуретические пептиды BNT и NT-proBNP вошли в рутинную клиническую практику как «золотой стандарт», зарекомендовав себя в качестве ранних маркеров дилатации или дисфункции миокарда, они не могут отражать все аспекты развития и прогрессирования ХСН. В то же время физиологическая вариабельность уровня NT-proBNP зависит от времени суток, пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, его содержание может варьировать при различных заболеваниях почек, а также после инфекции. Другие изученные биомаркеры имеют свои преимущества и недостатки, поэтому уделяется большое внимание изучению и разработке мультимаркерных стратегий. Одним из биомаркеров, который привлек внимание исследователей благодаря уже имеющимся научным данным о его особых свойствах и потенциальной роли в диагностике и прогнозировании бессимптомного ремоделирования, фиброза при ХСН, а также смертности, является ST2 [2, 3].

ST2 как биомаркер сердечной недостаточности

ST2 – член семейства рецепторов интерлейкина (ИЛ)-1, который играет центральную роль в регулировании иммунных и противовоспалительных реакций. Белок ST2 имеет 2 изоформы, непосредственно участвующие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): растворимая форма, циркулирующая в кровотоке (sST2), и мембраносвязанная форма рецептора (ST2L). В последнее десятилетие в качестве функционального лиганда ST2 идентифицирован ИЛ-33, секреторный фибробластами и обладающий кардиопротекторным эффектом в ответ на повреждение миокарда. Растворимый ST2 блокирует кардиозащитное действие ИЛ-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца. Сигнальная система ST2/ИЛ-33 участвует в регуляции воспалительной

и нейрогормональной активации и предотвращении ремоделирования миокарда, нарушение которого приводит к развитию ХСН (рис. 2) [4–6].

Растворимый ST2 является биомаркером острой ОСН и ХСН, может использоваться для прогнозирования общей смертности и смертности от ССЗ среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и даже в общей популяции. Повышенные концентрации ST2 связаны с более низкой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) сердца и более высоким функциональным классом по NYHA. Согласно некоторым исследованиям возраст, пол, ИМТ, этиология СН и сопутствующие заболевания, такие как почечная дисфункция, меньше влияют на уровень sST2, чем на натрийуретический пептид [7].

Растворимый ST2 считается ценным биомаркером, используемым как в прогнозировании, так и в мониторинге СН. В работе S. Voisot и соавт. уровень растворимого ST2 был измерен у 600 пациентов с этим диагнозом [8]. Больные были разделены на 2 группы – с одышкой и без. Концентрация sST2 была значительно выше в группе пациентов с одышкой, связанной с СН. Несмотря на более высокие уровни sST2 у пациентов с острой декомпенсированной СН, не было определено статистически значимого уровня биомаркера для диагностики заболевания, что было подтверждено в следующем исследовании. Уровни sST2 в исследовании PRIDE были значительно выше у пациентов, умерших в течение одного года наблюдения. Таким образом, была выявлена связь между концентрацией sST2 и уровнем смертности: повышенный уровень биомаркера являлся предиктором более высокого риска смерти. T. Mueller и соавт. сообщили о схожих результатах, согласно которым более высокая концентрация sST2 при первичном обращении у пациентов с ОСН указывала на повышенный риск смерти [9].

Выявление значимости исходных значений sST2 для прогноза осложнений и смертности привело к продолжению исследования значимости, в том числе серийных измерений, уровня ST2 в мониторинге состояния пациентов с СН. S. Voisot и соавт. были первыми, кто отметил изменения в концентрации sST2 у госпитализированных пациентов с ОСН [8]. Согласно RELAX-AHF последовательные измерения sST2 коррелировали с другими биомаркерами и были значимыми прогностическими маркерами у этой группы пациентов. Исследование TRIUMPH показало повышение исходных значений sST2 при повторных измерениях, что является значимым и независимым фактором неблагоприятного исхода у пациентов с ОСН [10].

Растворимый ST2 привлекает внимание как потенциальный инструмент в лечении ХСН и как прогностический маркер у таких пациентов. Концентрация sST2 в группе пациентов с этим заболеванием в целом была выше, чем в здоровой популяции. Растворимый ST2 является индикатором прогноза при ХСН. Пациенты с более высокой концентрацией sST2 коррелировали с худшим функциональным классом и более выраженной СН. Более высокие исходные уровни sST2 были связаны с худшим прогнозом и повышенным риском внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН. Концентрация растворимого ST2 несет

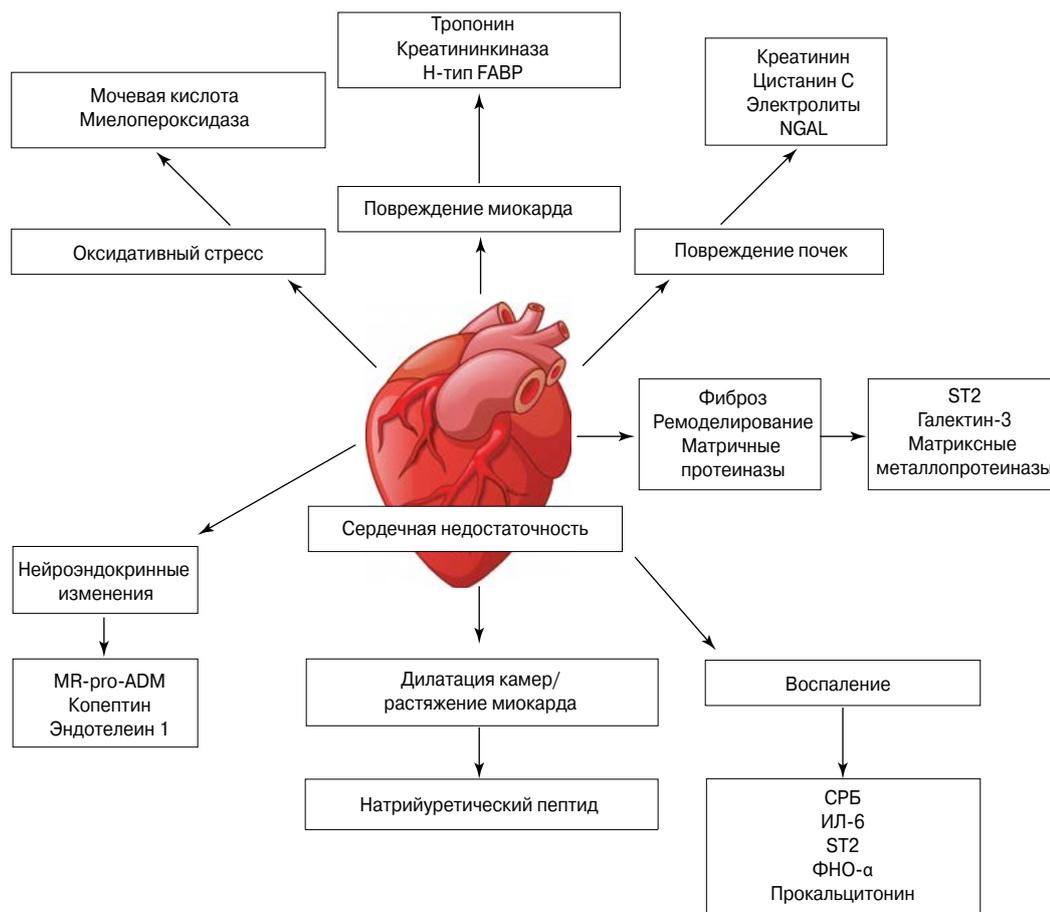
Батов Максим Александрович – студент ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3780-4358

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Maxim A. Batov – student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3780-4358

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Рис. 1. Различные потенциальные биомаркеры в диагностике и лечении СН.



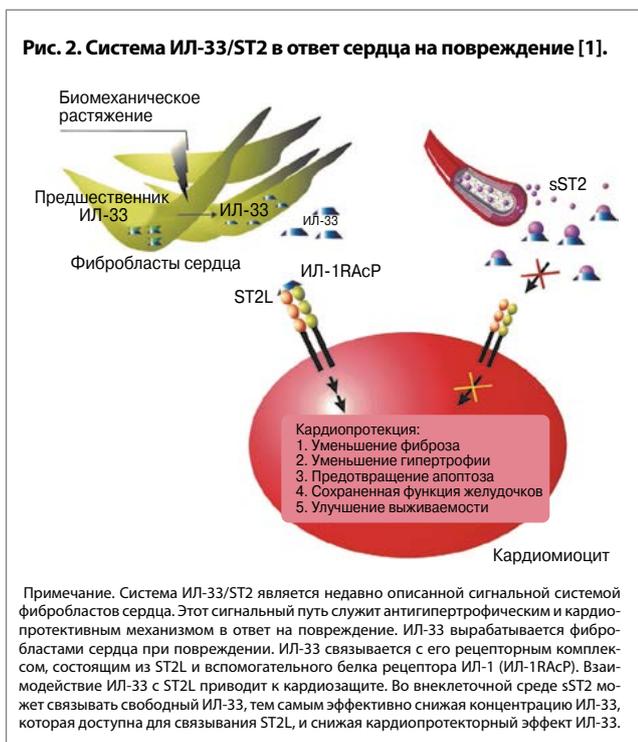
Примечание. СРБ – С реактивный белок, MR-pro-ADM – среднерегиональный участок молекулы проадремулина, NGAL – нейтрофильная желатиназа, связанная с липокалином, FABP – белок, связывающий жирные кислоты, ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

информацию в дополнение к уровням N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (NT-proBNP). Так, в исследованиях S. Rehman и соавт. и R. Shah и соавт. при проведении многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности и показал более значимую прогностическую ценность по сравнению с натрийуретическими пептидами [10]. J. Lurón и соавт. опубликовали результаты изучения значимости различных комбинаций биомаркеров для пациентов с ХСН. По результатам исследований разработан калькулятор, который на основе анализа соотношения концентрации sST2, NT-proBNP и высокочувствительного тропона Т позволяет прогнозировать риск смерти и/или госпитализации с СН в течение 5 лет. Калькулятор риска Barcelona Bio-HF учитывает биомаркеры в сочетании с хорошо известными факторами риска, такими как пол, возраст, этиология СН, фракция выброса ЛЖ, функциональный класс NYHA, расчетная скорость клубочковой фильтрации, сахарный диабет, уровни натрия и гемоглобина, а также включает проводимую терапию – β-адреноблокатор (β-АБ) или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокатор рецепторов ангиотензина.

Кроме того, было высказано предположение о значительном взаимодействии между уровнем sST2 и препаратами, применяемыми при лечении СН [11]. В последнее время появилась информация о том, что патогенетическая терапия ХСН с целевым использованием β-АБ способна обеспечить снижение избыточной медиаторной активности sST2. Это свидетельствует о том, что миокардиальные интерлейкиновые рецепторы семейства ST2 можно рассматривать как мишень для терапии β-АБ с целью предотвращения кардио-

васкулярных осложнений. Анализ проспективного рандомизированного исследования PROTECT позволил выявить взаимосвязь между изменениями дозы β-АБ и динамикой уровня sST2, а также степенью риска возникновения кардиоваскулярных событий [10]. Результаты исследования EPHEBUS, включавшего пациентов с постинфарктной желудочковой дисфункцией, показали, что неблагоприятное ремоделирование ЛЖ у пациентов с низким уровнем ST2 отмечалось реже независимо от терапии. У пациентов с ХСН показатели ST2 снижались при каждом увеличении титрования дозы β-АБ; абсолютное преимущество высоких доз β-АБ отмечалось у пациентов с ST2 > 35 нг/мл [10].

Сердечные фибробласты и кардиомиоциты продуцируют циркулирующий ST2 в ответ на стресс и перегрузку. Уровень ИЛ-33/ST2L обладает кардиоазащитным действием и может в будущем помочь в создании таргетной терапии. Растворимый ST2 является биомаркером, который имеет потенциал для диагностики и мониторинга лечения пациентов с различными ССЗ помимо СН. Клинические данные показывают многообещающие результаты для возможного использования sST2 при нарушениях сердечного ритма, артериальной гипертензии (АГ), миокардитах, остром коронарном синдроме. Этот новый биомаркер может использоваться также как прогностический маркер при трансплантации сердца и периоперационном уходе за пациентами после кардиохирургических операций. Однако наибольший интерес к новым биомаркерам (в частности, ST2), в настоящее время сосредоточен в области СН, представляющей серьезную и растущую медицинскую проблему. Поиск новых биомаркеров в этой области дает возможность построить новые гипотезы патогенеза СН и разработать новые методы лечения. Однако необходимы дальнейшие исследования уровня sST2 при различных ССЗ [12–14].

Рис. 2. Система ИЛ-33/ST2 в ответ сердца на повреждение [1].

Клиническое применение маркера ST2 при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Растворимый ST2 также может использоваться в качестве биомаркера у пациентов с миокардитом для прогнозирования развития СН. В недавнем исследовании М. Cогонато и соавт. определили, что более высокие концентрации sST2 встречаются как у мужчин, так и у женщин с миокардитом, но уровень sST2 коррелировал только с более тяжелыми симптомами СН у мужчин в возрасте до 50 лет. Это была первая работа, показавшая потенциальную пользу sST2 при миокардите [15].

Растворимый ST2 может быть полезен в качестве диагностического биомаркера ремоделирования сердца у пациентов с АГ. Было показано, что концентрация sST2 в плазме в общей популяции коррелирует с высоким систолическим артериальным давлением. У пациентов с гипертонией, СН и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) концентрация sST2 в плазме была выше, чем у пациентов без ГЛЖ. Этот биомаркер может отличать пациентов с АГ, ГЛЖ или без нее. А. Farcaş и соавт. подтвердили, что в сыворотке крови пациентов с гипертонической болезнью уровни sST2 увеличиваются вместе с массой ЛЖ и тяжестью дисфункции миокарда [16]. Более того, уровень sST2 может помочь в прогнозировании диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с гипертонией, у которой индикатор показал значительную положительную корреляцию с нарушенными параметрами релаксации (трансмитральное отношение E/A), измеренную эхокардиографически [14].

sST2 также исследуется при наиболее распространенной клинически значимой аритмии – фибрилляции предсердий (ФП). С. Chen и соавт. показали, что уровни sST2 были выше у пациентов с ФП, как персистирующей, так и пароксизмальной, чем у пациентов с синусовым ритмом [17]. У пациентов с ишемической болезнью сердца уровни sST2 в сыворотке крови прогнозируют риск прогрессирования ФП. S. Ogar и соавт. продемонстрировали возможную полезность sST2 в качестве нового биомаркера для прогнозирования рецидива пароксизмальной ФП у пациентов после абляции криобаллонным катетером [18]. Растворимый ST2 может быть использован в качестве независимого биомаркера для прогнозирования СН у пациентов с ФП. Исследование CASABLANCA показало, что sST2 добавляет независимую прогностическую ценность в популяции с высоким риском СН для прогнозирования прогрессирования симптоматиче-

ской СН [19]. Роль растворимого ST2 при ФП все еще требует точного изучения. Для подтверждения этих результатов необходимо провести дополнительные исследования.

Растворимый ST2 может быть использован в кардиохирургии. D. Patel и соавт. обнаружили, что послеоперационные повышенные уровни sST2 в плазме коррелировали с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий или смертности у взрослых пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Эти результаты не зависели от других сопутствующих заболеваний, таких как ХСН или острое повреждение почек [20]. Более того, появляются многообещающие публикации о пользе sST2 при трансплантации сердца. Повышенные уровни sST2 могут быть индикатором острого отторжения аллотрансплантата у реципиентов трансплантата сердца. Предполагается, что отторгаемый трансплантат является источником sST2 в сыворотке крови. Это открытие предоставляет возможность для мониторинга терапии против отторжения у реципиентов трансплантата сердца без биопсии [14].

Методы измерения ST2

В настоящее время существует небольшое количество тест-систем для измерения sST2, каждая из которых основана на методе иммуноферментного анализа – ИФА (ELISA). Большинство тест-систем предназначено только для исследовательских целей. Для осуществления ранее проводимых исследований по оценке риска ССЗ использовали ИФА-тест-системы, производимые в медицинских и биологических лабораториях. Хотя предварительные результаты исследований были многообещающими [21], методы обладали очень низкой чувствительностью при небольших концентрациях вещества, а коэффициент вариации был необычайно высоким. Таким образом, с достаточной степенью точности могли быть обнаружены только очень большие концентрации вещества. Учитывая, что у здоровых лиц концентрации sST2 очень низкие, это означает, что при отсутствии очевидных структурных изменений сердца уровни данного вещества чаще всего не определяются. Позже была разработана высокочувствительная ИФА-тест-система, позволяющая обнаружить концентрацию sST2 (Presage ST2®). Метод обладает высокой точностью (коэффициент вариации меньше 5%) даже при определении очень низких концентраций вещества. В большой, хорошо охарактеризованной когорте лиц использование тест-системы Presage ST2® позволило выявить концентрации sST2 у 100% обследуемых [22]. В среднем уровни sST2 у мужчин были выше, чем у женщин. Концентрация анализа увеличивалась с возрастом, повышение уровней связано с наличием сахарного диабета и гипертонии. Интересно, что несмотря на то, что ST2 участвует в патогенезе аллергических и иммунологических заболеваний, таких как бронхиальная астма, уровень sST2 у здоровых лиц не был выше такового у пациентов с данными патологиями [23]. Также в отличие от натрийуретических пептидов на концентрацию sST2 не оказывает значительного влияния ИМТ или наличие почечной недостаточности, что является основным недостатком BNP или NT-proBNP. Для данного метода верхнее значение референсного диапазона составило 35 нг/мл; у 95% здоровых лиц концентрация ST2 ниже этого порогового значения. Недавно контролируемые органы Европейского союза и Соединенных Штатов Америки одобрили метод Presage ST2 к использованию для оценки риска развития ХСН и ее осложнений. Установлено, что данный биомаркер имеет прогностическое значение на каждой стадии заболевания независимо от тяжести клинической симптоматики.

Заключение

Высокие уровни ST2 могут использоваться для выявления пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

sST2 – отличный прогностический маркер при ОЧН и ХСН. Результаты клинических исследований заболеваний показывают, что маркер sST2 тесно связан с показателями тяжести

заболевания и плохим прогнозом [24]. Существует большое количество доказательств того, что sST2 обеспечивает не только независимую, но и аддитивную прогностическую информацию для клинических переменных, хорошо зарекомендовавших себя в качестве сердечно-сосудистых биомаркеров, включая натрийуретические пептиды и сердечные тропонины, а также других новых биомаркеров в широком спектре пациентов с ХСН. Поэтому измерение sST2 было принято текущими руководящими принципами ACCF/AHA для аддитивной стратификации риска пациентов с заболеваниями (класс рекомендаций Пб, уровень доказательств А для ОСН и класс рекомендаций Пб, уровень доказательств В для ХСН) [25].

Оптимизация терапии и последующая стабилизация состояния пациентов с декомпенсированной ХСН, как правило, отражаются в значительном уменьшении концентрации ST2. Снижение концентрации sST2 также ассоциировано с улучшением прогноза у больных с СН. Повышенные концентрации маркера могут выявлять пациентов с заболеванием, которым необходима коррекция терапии, в частности увеличение дозы β -АБ [26]. Кроме того, данные исследований у пациентов с терминальной стадией СН подчеркивают потенциальную роль серийных измерений sST2 для отслеживания прогрессирования клинических проявлений и принятия решений о необходимости хирургического лечения (например, имплантация устройства ЛЖ, острое отторжение сердечного аллотрансплантата) [27, 28]. Таким образом, серийные измерения sST2 теоретически могут помочь в определении терапевтической тактики у пациентов с СН.

В настоящее время большой практический интерес представляет решение вопроса о том, может ли sST2-направленная терапия СН способствовать улучшению прогноза у пациентов с этим заболеванием. Проводимые в настоящее время исследования в скором времени позволят дать ответ на данный вопрос [29]. Для этого необходимо провести рандомизированные исследования, включающие пациентов, находящихся на медикаментозной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (номер госрегистрации: НИР АААА-А18_118040390145-2).

The work was carried out within the framework of a state assignment of Pirogov Russian National Research Medical University.

Литература/References

- Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martinez MT, et al. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(1):29-35. DOI:10.1515/ccim-2015-0074
- Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1205-17. DOI:10.1016/j.jacc.2019.06.055
- Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecules.* 2013;18(12):15314-28. DOI:10.3390/molecules181215314
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117:1538-49. DOI:10.1172/JCI30634
- Januzzi JL Jr. ST2 as a Cardiovascular Risk Biomarker: From the Bench to the Bedside. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(4):493-500. DOI:10.1007/s12265-013-9459-y
- Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):50-6. DOI:10.15420/cfr.2018.27.2
- Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2: Analytical considerations. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):88-218. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.01.035
- Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(9):732-8. DOI:10.1016/j.cardfail.2008.06.415
- Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem.* 2008;54(4):752-6. DOI:10.1373/clinchem.2007.096560
- Копьева К.В., Гракова Е.В., Теляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(1):94-101 [Копьева КВ, Гракова ЕВ, Теляков АТ. Новые маркеры serdечноi nedostatochnosti: znachenie dlia diagnostiki i prognozirovaniia NT-proBNP i interleikinykh retseptorov – chlenov semeistva ST2. *Kompleksnye problemy serdечно-sosudistykh zabolevanii.* 2018;7(1):94-101 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
- Lupón J, de Antonio M, Vila J, et al. Development of a novel heart failure risk tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN bio-HF Calculator). *PLoS One.* 2014;9(1):e85466. DOI:10.1371/journal.pone.0085466
- Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309-20. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.2165
- Gaggini HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206-13. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457
- Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(10):1205-10. DOI:10.17219/acem/126049
- Coronado MJ, Bruno KA, Blauwet LA, et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men \leq 50 years old with myocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(2):e008968. DOI:10.1161/JAHA.118.008968
- Farcas AD, Anton FP, Goidescu CM, et al. Serum soluble ST2 and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Dis Markers.* 2017;27:14095. DOI:10.1155/2017/2714095
- Chen C, Qu X, Gao Z, et al. Soluble ST2 in patients with nonvalvular atrial fibrillation and prediction of heart failure. *Int Heart J.* 2018;59(1):58-63. DOI:10.1536/ihj.16-520
- Okar S, Kaypakli O, Şahin DY, Koç M. Fibrosis marker soluble ST2 predicts atrial fibrillation recurrence after cryoballoon catheter ablation of nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation. *Korean Circ J.* 2018;48(10):920-9. DOI:10.4070/kcj.2018.0047
- Ibrahim NE, Lyass A, Gaggini HK, et al. Predicting new-onset HF in patients undergoing coronary or peripheral angiography: Results from the Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases (CASABLANCA) study. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):240-8. DOI:10.1002/ehf2.12268
- Patel DM, Thiessen-Philbrook H, Brown JR, et al. Association of plasma soluble ST2 and galectin 3 with cardiovascular events and mortality following cardiac surgery. *Am Heart J.* 2020;220:253-63. DOI:10.1016/j.ahj.2019.11.014
- Lupón J, de Antonio M, Galán A, et al. Combined use of the novel biomarkers high sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):234-43. DOI:10.1016/j.mayocp.2012.09.016:234-43
- Anand IS, Rector T, Kuskowski M, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):418-26. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036
- Vorovich E, French B, Ky B, et al. Biomarker predictors of cardiac hospitalization in chronic heart failure: a recurrent event analysis. *J Card Fail.* 2014;20(8):569-76. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.05.013
- Ahmad T, Fuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:260-8. DOI:10.1016/j.jchf.2013.12.004
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019
- Gaggini HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):65-72. DOI:10.1016/j.jchf.2013.10.005
- Caselli C, D'Amico A, Ragusa R, et al. IL-33/ST2 pathway and classical cytokines in end-stage heart failure patients submitted to left ventricular assist device support: a paradoxical role for inflammatory mediators? *Mediators Inflamm.* 2013;2013:498703. DOI:10.1155/2013/498703
- Zilinski JL, Shah RV, Gaggini HK, et al. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care.* 2012;16(4):R135. DOI:10.1186/cc11440
- Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015;443:57-70. DOI:10.1016/j.cca.2014.09.021

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU