

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №5, 2019

VOL. 21, No. 5, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертензии

Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Практические аспекты гиполипидемической терапии

Клинические рекомендации по применению антиаритмических препаратов в реальной практике

Комплексный подход к лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Желудочковые аритмии при хронической сердечной недостаточности

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT

Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций)

Применение пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью

Практическое использование нейросетевой прогностической модели осложнений

Выбор оптимального пути конверсии, обусловленной комплексной анатомией артерий верхней конечности при правом трансрадиальном доступе

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.

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 2019, ТОМ 21, №5

Аронов Давид Меерович,

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

Бойцов Сергей Анатольевич,

чл.-кор. 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, Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич,

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, И.Г. Телегина

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 5, 2019

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.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editor-in-Chief of the issue:

Irina E. Chazova,

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

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 5

David M. Aronov,

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

Sergey A. Boytsov,

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

Anatoliy I. Martynov,

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

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

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

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

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Noviy Zikovskii tr., Moscow, Russia

Printing House: 21 Electrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

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

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

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

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

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

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

Site: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Medical director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Irina G. Telegina

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция

 MEDIAMEDICA

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. 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)

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)
 Сычѐв 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

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

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

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

БОЛЕЗНИ УША, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., 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)

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)
 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)
 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., 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., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

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

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

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

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, 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

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

GERONTOLOGY and GERIATRICS

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

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. Tsybin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTIO and ANTIMICROBIAL THERAPY

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

CARDIOLOGY

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

RADIOLOGY

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

NEUROLOGY

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

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)

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)
 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)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

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

UROLOGY

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

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, 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

СОБЫТИЯ

К юбилею академика Евгения Ивановича Чазова 9

ОБЗОР

Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертонии: возможности антагонистов кальция и диуретиков

А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова 11

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Антигипертензивная эффективность и приверженность лечению фиксированной комбинацией препаратов у амбулаторных пациентов в возрасте 50–65 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией

В.Н. Ларина, Д.А. Орлов, И.В. Свиридова 19

ОБЗОР

Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

А.А. Кириченко, Е.Ю. Эбзеева 28

ИНТЕРВЬЮ

Практические аспекты гиполипидемической терапии

Интервью с А.И. Ершовой 33

ОБЗОР

Возможности достижения целевых уровней липидов с помощью комбинированной терапии статинами и эзетимибом

И.И. Шапошник, В.В. Генкель 38

ЛЕКЦИЯ

Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике

О.Н. Миллер, А.В. Сыров, В.Л. Дошцин, Т.В. Павлова, А.В. Тарасов 43

ЛЕКЦИЯ

Комплексный подход к лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Место ривароксабана

Т.Е. Морозова, Н.А. Конышко 51

ЛЕКЦИЯ

Желудочковые аритмии при хронической сердечной недостаточности: особенности лечения и возможности улучшения прогноза

Ю.А. Бунин, Е.А. Золозова 57

ОБЗОР

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика

О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова 62

ЛЕКЦИЯ

Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций)

А.Г. Евдокимова, А.А. Голикова, Р.И. Стрюк, Е.Г. Лобанова 69

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью

В.В. Евдокимов, Е.Н. Ющук, А.Г. Евдокимова, Р.И. Стрюк 78

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Кардиоваскулярные заболевания, качество жизни и комплаентность в структуре нейросетевой прогностической модели осложнений у реципиентов печени

Е.Д. Космачева, А.Э. Бабич, А.А. Халафян, В.А. Акиншина 84

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Выбор оптимального пути конверсии, обусловленной комплексной анатомией артерий верхней конечности при правом трансрадиальном доступе, по данным открытого регистра COMPAAS (COMPLex Anatomy of Arteries and Symmetry)

С.П. Семитко, И.С. Мельниченко, М.И. Карпеева, П.А. Болотов, А.И. Аналеев, А.В. Азаров, С.В. Крук, В.П. Климов, В.В. Сорокин, Д.Г. Иоселиани 92

Contents

EVENTS

To the anniversary of academician Evgeny Ivanovich Chazov 9

REVIEW

The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics
Alekssei I. Kochetkov, Olga D. Ostroumova 11

ORIGINAL ARTICLE

Antihypertensive efficacy and adherence to treatment with the fixed-dose combination therapy in ambulatory patients aged 50–65 years with uncontrolled arterial hypertension
Vera N. Larina, Denis A. Orlov, Irina V. Sviridova 19

REVIEW

Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications
Andrei A. Kirichenko, E.Iu. Ebzeeva 28

INTERVIEW

Practical aspects of lipid-lowering therapy
Interview with A.I. Ershova 33

REVIEW

Achieving target lipid levels with statin and ezetimibe combination therapy
Igor I. Shaposhnik, Vadim V. Genkel 38

LECTURE

Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice
Olga N. Miller, Andrei V. Syrov, Vladimir L. Doshchitsin, Tatiana V. Pavlova, Alekssei V. Tarasov 43

LECTURE

Complex approach to the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. Place rivaroxaban
Tatiana E. Morozova, Natalia A. Konyshko 51

LECTURE

Ventricular arrhythmias in chronic heart failure: features of treatment and the possibility of improving the prognosis
Yuriy A. Bunin, Elena A. Zolozova 57

REVIEW

Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention
Olga D. Ostroumova, Irina V. Goloborodova 62

LECTURE

Modern aspects of diabetes mellitus type 2 treatment in cardiology practice (in the context of EASD/ADA consensus and Russian guidelines)
Anna G. Evdokimova, Anna A. Golikova, Raisa I. Striuk, Elena G. Lobanova 69

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of long-term use of prolonged bronchodilators in patients with cardiopulmonary pathology and chronic heart failure
Vladimir V. Evdokimov, Elena N. Yushchuk, Anna G. Evdokimova, Raisa I. Stryuk 78

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular disorders, quality of life, and compliance in the structure of neural network prognostic model of complications development in liver transplant recipients
Elena D. Kosmacheva, Anna E. Babich, Aleksan A. Khalafian, Vera A. Akin'shina 84

ORIGINAL ARTICLE

The rate of symmetric complex anatomy of the arms' arteries in the conversion from the right to the left radial approach, assessed by the data of the open registry COMPAAS (COMPLex Anatomy of Arteries and Symmetry)
Sergei P. Semitko, Iliia S. Melnichenko, Marina I. Karpeeva, Pavel A. Bolotov, Anton I. Analeev, Alekssei V. Azarov, Sergei V. Kruk, Vitalii P. Klimov, Vladimir V. Sorokin, David G. Ioseliani 92

К юбилею академика Евгения Ивановича Чазова

10 июня 2019 г. академику **Евгению Ивановичу ЧАЗОВУ** исполнилось 90 лет. Евгений Иванович – человек, заложивший основы доказательной медицины, с его деятельностью связан настоящий прорыв в теоретической и практической кардиологии, он является вдохновителем и организатором высокоэффективной структуры специализированной помощи кардиологическим больным, создания лекарств и реабилитационных программ.

Events

To the anniversary of academician Evgeny Ivanovich Chazov

Уникальная научная и организационная карьера Е.И. Чазова началась в 1959 г., когда по приглашению академика Александра Леонидовича Мясникова он становится научным сотрудником Института терапии Академии медицинских наук СССР, впоследствии преобразованного в Институт кардиологии. Всего через 6 лет в 1965 г. 36-летний Евгений Иванович становится его директором.

Сильно опередив свое время, Евгений Иванович еще в 1970-х годах понимал необходимость союза фундаментальной науки с практикой. Во всем мире только в последние годы началось активное распространение концепции (модели) трансляционной медицины – «от исследований к пациенту». А в нашей стране благодаря академику Чазову уже в 1975 г. начало действовать крупнейшее кардиологическое

учреждение – Всероссийский кардиологический научный центр Академии медицинских наук СССР (ВКНЦ), ныне – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Перед кардиологическим центром стояла глобальная задача – создание взаимосвязи между фундаментальными и клиническими научными исследованиями, новыми отечественными разработками лекарственных средств и решение сугубо практических проблем кардиологических пациентов. В структуру кардиологического центра вошли Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Институт экспериментальной кардиологии, Институт профилактической кардиологии и экспериментальное производство медико-биологических препаратов.

Празднование юбилея академика Е.И. Чазова в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России 10 июня 2019 г.



Как генеральный директор созданного им крупнейшего в стране научно-медицинского учреждения Евгений Иванович определил наиболее важные направления его деятельности. В истории российского здравоохранения трудно привести пример столь стремительного развития специализированной службы. Официально была введена специальность врача-кардиолога, открыты ученые советы по защите диссертаций по научной специальности «кардиология», в крупных городах СССР стали открываться кардиологические диспансеры, в многопрофильных больницах – кардиологические отделения. Мощная кардиологическая служба стала примером и прообразом формирования ей подсобных и в других областях здравоохранения, например службы ревматологов, гастроэнтерологов, эндокринологов и несколько позже – пульмонологов.

Трудно переоценить роль Евгения Ивановича в создании кардиологической службы на всей территории бывшего Советского Союза и в последующем развитии кардиологии в России и странах СНГ. Е.И. Чазов был министром здравоохранения СССР в 1987–1990 гг., членом совета по науке и высоким технологиям при Президенте России.

Под руководством Е.И. Чазова разрабатывались инновационные методы диагностики, лечения и профилактики, изучались механизмы развития наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, воспалительных и других заболеваний миокарда, легочной гипертензии. Эти вопросы изучались как в клинической практике, так и в эксперименте.

Для больных, перенесших инфаркт миокарда, был разработан комплекс реабилитационных мероприятий, начиная со стационарного этапа и заканчивая восстановительным лечением в санаториях и поликлиниках. Под руководством Евгения Ивановича были подготовлены специальные программы по физической и психологической реабилитации. Разработки по диагностике, лечению, реабилитации и опыт организации медицинской помощи больным с инфарктом миокарда были положены в основу советской системы лечения пациентов. Комплексный подход позволил существенно снизить летальность больных с инфарктом миокарда, а также возвращать в строй перенесших инфаркт пациентов.

Интересна история создания и начала практического применения первого отечественного тромболитического препарата. Терапия инфаркта миокарда до 1970-х годов была малоэффективной, а летальность больных – крайне высокой. В тесном сотрудничестве с профессорами МГУ им. М.В. Ломоносова физиологами Борисом Александровичем Кудряшовым и Галиной Васильевной Андреевко Е.И. Чазов провел серию экспериментов по моделированию тромбоза в сосудах. В результате этих работ был синтезирован отечественный тромболитический препарат фибринолизин. Для ускорения получения опытных результатов Евгений Иванович принял решение испытать препарат на себе, сделав внутривенную инфузию полной дозы. Так Е.И. Чазов вошел в историю советской медицины как врач, проведший исследование на себе, прежде чем лекарственное средство было назначено больному. Результаты этого опыта Е.И. Чазов опубликовал в журнале «Терапевтический архив», и эта статья стала одной из самых цитируемых в мировой практике.

В 1975 г. в отделении неотложной кардиологии Института клинической кардиологии ВКНЦ больному с инфарк-

том миокарда был впервые проведен внутрикоронарный тромболитический фибринолизин. Через 50 мин после окончания введения препарата проходимость коронарной артерии полностью восстановилась, что подтверждала коронароангиография. Эта дата считается началом эры применения тромболитических препаратов для лечения инфаркта миокарда во всем мире.

В Центре Евгений Иванович создал все условия для выполнения научно-исследовательской и медицинской деятельности на самом современном уровне. Здесь проводились международные исследования совместно с США, Францией, странами СЭВ. Разработки специалистов Центра отмечены государственными премиями и другими высокими наградами, было получено множество патентов. Особое внимание Евгений Иванович уделял молодым ученым, понимая, что они в будущем должны перенять эстафету в науке и клинической практике. Под руководством Евгения Ивановича проводятся фундаментальные исследования клеточно-молекулярных и генетических механизмов развития атеросклероза – патологии, которая остается актуальной проблемой в XXI в., все больше «омолаживаясь» и являясь причиной развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности.

Памятная всем аномальная жара в 2010 г. в России стала причиной увеличения смертности среди особенно уязвимой части населения – больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также показала, к каким катастрофическим результатам может привести глобальное изменение климата. Именно академик Е.И. Чазов поднял вопрос проведения исследований по изучению влияния природных катаклизмов на регуляторные системы организма человека и возглавил это направление. Впервые в мире при участии Института медико-биологических проблем РАН был проведен уникальный эксперимент, в ходе которого выявлены негативные изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы, системы гемостаза под воздействием гипертермии и аномально высокого атмосферного давления даже у практически здоровых добровольцев.

С 1972 по 2018 г. Евгений Иванович Чазов возглавлял старейший в России медицинский журнал «Терапевтический архив». С 1978 по 1989 г. он возглавлял редакционную коллегию журнала «Бюллетень Всесоюзного кардиологического центра», с 2006 г. – главный редактор журнала «Кардиологический вестник», с 2010 г. – главный редактор «Евразийского кардиологического журнала».

За вклад в отечественную и мировую науку Евгений Иванович избран действительным членом Академии медицинских наук СССР (1971 г.) и академиком Академии наук СССР (1979 г.). Его научные заслуги отмечены академиями и медицинскими сообществами ряда стран Европы, Азии и США. Он стал одним из организаторов международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», которому в 1995 г. была присуждена Нобелевская премия мира.

Следует подчеркнуть, что вершиной деятельности Евгения Ивановича Чазова является клиническая практика; что бы ни происходило в его жизни, всегда в центре внимания его деятельности оставался пациент. Евгений Иванович создал школу кардиологов, которые работают во всех уголках России и всего мира; он всегда с гордостью подчеркивает свое стремление соответствовать лучшим традициям русской врачебной школы.

От всей души поздравляем Евгения Ивановича Чазова с юбилеем!

Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертензии: возможности антагонистов кальция и диуретиков

А.И. Кочетков¹, О.Д. Остроумова²

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

На сегодняшний день общепризнанным и доказанным фактом является важнейшая клинико-прогностическая значимость поражения органов, обусловленного артериальной гипертензией (АГ), а также необходимость коррекции этих структурно-функциональных нарушений с помощью антигипертензивных препаратов. В обновленных Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ вновь обращается особое внимание на высокую распространенность данного заболевания. Кроме того, в этих документах подчеркивается приоритетность комбинированной антигипертензивной терапии, включающей в себя помимо блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы антагонисты кальция и диуретики как терапии 1-й линии, показанной к назначению большинству пациентов с АГ. В фокусе рекомендаций также находится важность поражения органов-мишеней в качестве фактора, обуславливающего существенное увеличение бремени сердечно-сосудистого риска для пациента и играющего одну из основополагающих прогностических ролей в развитии фатальных и нефатальных осложнений. В этой связи целесообразно указать на мощные органопротективные свойства тиазидоподобного диуретика индапамида и дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина и их уникальные фармакологические свойства, выгодно выделяющие каждый из данных антигипертензивных препаратов внутри своего класса и позволяющие обеспечить защиту всех органов-мишеней АГ. Результаты рандомизированных клинических исследований не только свидетельствуют о способности индапамида и нитрендипина предотвращать развитие поражения органов-мишеней, но и демонстрируют их высокий потенциал в регрессе таких нарушений, вызванных АГ, что в свою очередь позволяет говорить о снижении сердечно-сосудистого риска и улучшении прогноза для пациента на фоне применения данных препаратов и расширяет возможности практикующих врачей в органопротекции при антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рекомендации, поражение органов, обусловленное гипертензией, сердечно-сосудистый риск, индапамид, нитрендипин.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертензии: возможности антагонистов кальция и диуретиков. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417

Review

The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics

Alekssei I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova²

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

It is well-known and proven that hypertension-mediated organ damage is about high clinical importance and prognostic significance as well as these end-organ structural and functional impairment are required to be reversed or delayed by antihypertensive treatment. Updated European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension once again pay attention to the high prevalence of this disease. These documents also emphasize the priority of combination antihypertensive treatment, which includes, in addition to renin-angiotensin-aldosterone system blockers, calcium channel antagonists and diuretics, as a first-line therapy, indicated for the most patients with hypertension. The recommendations also highlight importance of target-organ damage as a factor contributing to an extremely increase in burden of cardiovascular risk for the patient and playing one of the fundamental prognostic roles in the development of fatal and non-fatal cardiovascular events. In this regard, it is reasonable to stress the powerful target-organ protective potential of the thiazide-like diuretic indapamide and the calcium channel blocker nitrendipine and their unique pharmacological properties, which favorably distinguish each of these antihypertensive drugs within their class and are provided the protection of all hypertension end-organs. The data from randomized clinical trials indicate not only the ability of indapamide and nitrendipine to prevent the development of target-organ damage, but also demonstrate their high potential in reversing such impairment caused by hypertension, which in turn suggests a reduction in cardiovascular risk and improved prognosis for patient during using of these drugs and expands the capabilities of physicians in target-organ protection with antihypertensive treatment.

Key words: arterial hypertension, guidelines, hypertension-mediated organ damage, cardiovascular risk, indapamide, nitrendipine.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важнейший модифицируемый фактор, ассоциированный с повышенным риском неблагоприятных сердеч-

но-сосудистых событий и вносящий наиболее существенный вклад в показатели общей заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Повышенное артериальное давление

(АД) является главной причиной преждевременных смертей, которые насчитывают в глобальных масштабах почти 10 млн летальных исходов ежегодно и более 200 млн лет жизни с поправкой на инвалидность [1]. К сожалению, несмотря на достижения в методах диагностики АГ и принципах антигипертензивной терапии (АГТ), за последние 30 лет количество лет жизни с поправкой на инвалидность, связанных с АГ, возросло на 40% [1]. Общая распространенность АГ в мире составляет 30–45%, а число пациентов с данным заболеванием на земном шаре насчитывает около 1,13 млрд людей, т.е. приблизительно каждый 4-й взрослый человек имеет повышенное АД [1]. И, по прогнозам, эти цифры в будущем продолжат увеличиваться, и к 2025 г. число больных АГ возрастет на 15–20%, достигнув примерно 1,5 млрд.

Важность контроля АД и выбора оптимальных стратегий АГТ обусловлена широким спектром фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), возникающих на фоне АГ. Так, уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. вносит наиболее существенный вклад в структуру общемировых показателей бремени смертности и нетрудоспособности, тем или иным образом ассоциируясь с ними в 70% случаев [1]. В дополнение к этому ежегодно именно с повышенным САД связано подавляющее большинство летальных исходов на фоне ишемической болезни сердца – ИБС (4,9 млн случаев), геморрагического и ишемического инсульта (2,0 и 1,5 млн соответственно) [1]. Уровень АД, измеренного как на приеме у врача, так и в амбулаторных условиях, независимо от иных факторов взаимосвязан с риском инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти, хронической сердечной недостаточности (ХСН), заболеваний периферических артерий и поражения почек [1]. Накапливается все большее количество доказательств роли АГ как предиктора развития фибрилляции предсердий, а также когнитивных нарушений и деменции [1].

В 2018 г. были опубликованы новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, а в 2019 г. вышел в свет обновленный пересмотр Российских клинических рекомендаций по АГ [1, 2]. В обоих документах, как и прежде, особое внимание уделяется поражению органов, обусловленному гипертонией (ПООГ), которое в предыдущих редакциях именовалось как поражение органов-мишеней [1, 2]. ПООГ представляет собой комплекс субклинических структурно-функциональных изменений, возникающих в органах-мишенях АГ (сердце, кровеносные сосуды, головной мозг, почки и орган зрения) на фоне повышенного АД и являющихся маркером наличия у пациента уже формирующегося, но пока еще не имеющего развернутой клинической картины сердечно-сосудистого заболевания. Согласно обновленным рекомендациям [1, 2], проявлением ПООГ со стороны сердца служит гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ); со стороны сосудистого русла – повышение жесткости стенок артерий, маркером чего является увеличение скорости пульсовой волны более 10 м/с и/или пульсовое АД (ПАД) у пожилых пациентов 60 мм рт. ст. и более, а также атеросклеротическое поражение артерий (уменьшение лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9); со стороны почек – микроальбуминурия или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации в диапазоне 30–59 мл/мин/1,73 м² (хроническая болезнь почек – ХБП III стадии); со стороны органа зрения – тяжелая ретинопатия в виде кровоизлияний или экссудатов на глазном дне и/или отека соска зрительного нерва. В качестве общедоступного маркера субклинического поражения головного мозга, согласно мнению европейских экспертов, может использоваться снижение уровня когнитивных функций и/или изменения в неврологическом статусе пациента [1].

Необходимо подчеркнуть, что наличие ПООГ существенно повышает величину сердечно-сосудистого риска у

пациента, причем такой риск возрастает пропорционально количеству пораженных органов [1, 2].

В частности, как показано в многочисленных исследованиях, наличие ГЛЖ представляет собой сильный статистически значимый предиктор развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [3–21]. Имеются данные, что у пациентов с АГ наличие ГЛЖ увеличивает риск развития ИБС и инсульта в 3 раза и риск возникновения ХСН – в 7 раз [3]. Во Фрамингемском исследовании продемонстрирована тесная взаимосвязь массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [4, 5]. Возрастание ММЛЖ на каждые 50 г увеличивает относительный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной сердечной смерти у мужчин в 1,49 и 1,73 раза соответственно, у женщин – в 1,57 и 2,12 раза соответственно [5]. ГЛЖ также взаимосвязана с поражением почек при АГ, что показано в ряде исследований [18–21]. Так, E. Paoletti и соавт. [18] оценивали прогностическую роль ГЛЖ в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и ХБП II–V стадий. Согласно результатам исследования как концентрическая (отношение рисков – ОР 2,33, 95% доверительный интервал – ДИ 1,44–3,80), так и эксцентрическая ГЛЖ (ОР 2,30, 95% ДИ 1,42–3,74) связана с повышенным риском неблагоприятных почечных исходов (использовалась составная конечная точка в виде терминальной стадии ХБП и общей смертности). Сходные корреляции получены для ГЛЖ и в отношении сердечно-сосудистого риска.

На сегодняшний день доказано, что у пациентов с АГ увеличение жесткости артериального русла представляет собой новый фактор ССО [22, 23]. В частности, каротидно-феморальная скорость пульсовой волны статистически значимо взаимосвязана с общей и кардиоваскулярной смертностью, причем независимо от прочих факторов (возраста, наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета – СД) [22].

В прогностическом значении бессимптомного поражения сосудов у лиц пожилого возраста особая роль отводится ПАД. Результаты Фрамингемского исследования говорят о том, что ПАД является не менее значимым предиктором сердечно-сосудистого риска, чем другие показатели АД (САД и диастолическое АД – ДАД). Установлено, что при повышении ПАД более 65 мм рт. ст. увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных [24]. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ) риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД [25]. В исследовании EPICARDIAN (EPIdemiología CARDIOvascular en los ANcianos en España) [26] величина ПАД у пожилых людей ассоциировалась с наличием поражения сердечно-сосудистой системы. Взаимосвязь между уровнем ПАД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной смертности оценена в крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40–69 лет, проведенном во Франции [27]. Согласно его результатам показатели общей и сердечно-сосудистой летальности были существенно выше в подгруппах с более высоким ПАД как у мужчин (независимо от исходной величины АД), так и у женщин с АГ. Кроме того, ПАД > 50 мм рт. ст. у пациентов мужского пола с АГ коррелировала с повышением сердечно-сосудистой смертности на 48%.

Микроальбуминурия как маркер поражения почек и сердечно-сосудистого риска при АГ также имеет высокую предиктивную ценность, ассоциируясь с повышением риска смерти от ССО. Известно, что рост экскреции альбумина с мочой взаимосвязан с увеличением риска ССО у пациентов с АГ приблизительно в 3 раза [28]. При нали-

чии микроальбуминурии в 4 раза чаще встречается ИБС [29].

Европейскими экспертами подчеркивается, что АГТ способна вызывать регресс ПООГ, особенно когда применение антигипертензивных препаратов (АГП) инициируется на ранних стадиях АГ [1]. Кроме того, такое лечение позволяет затормозить дальнейшее прогрессирование ПООГ, снизить сердечно-сосудистый риск и замедлить или даже остановить проградентное течение сердечно-сосудистого континуума [1].

Одним из важнейших результатов пересмотра Европейских и Российских рекомендаций стала разработка пошагового алгоритма комбинированной АГТ с указанием конкретных классов АГП, показанных к назначению пациентам с АГ на том или ином этапе лечения [1, 2]. Здесь при отсутствии у пациента особых клинических ситуаций в составе комбинированной АГТ в качестве препаратов 1-й линии в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы зарубежными и отечественными экспертами постулируется необходимость использования дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) или диуретиков (тиазидоподобных/тиазидных). Как класс АК, так и класс диуретиков включает в себя довольно большое количество препаратов, различающихся по особенностям спектра своих фармакологических свойств и изученности в клинических исследованиях. Далее нам бы хотелось рассмотреть преимущества использования у пациентов с АГ тиазидоподобного диуретика индапамида и АК нитрендипина с точки зрения их органопротективных свойств, поскольку эта составляющая АГТ, как указано, имеет одно из важнейших значений в плане прогноза и обеспечивает существенный вклад в снижение сердечно-сосудистого риска.

Индапамид по химической структуре представляет собой производное хлоробензамида, содержащее метилиндолиновую группу, и относится к тиазидоподобным диуретикам. Уникальность свойств данного препарата заключается как в его продолжительном действии, достигающем 24 ч, так и в двойном механизме антигипертензивного эффекта. Индапамид вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Вместе с тем в дозах до 2,5 мг/сут, которые рекомендуются для лечения АГ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменится при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Таким образом, по основному механизму действия индапамид представляет собой периферический вазодилататор, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие [30]. Благодаря такому уникальному механизму действия индапамид обладает высоким потенциалом в органопротекции, подтвержденным в большом количестве клинических исследований, данные которых нам хотелось бы привести.

Одним из центральных рандомизированных клинических исследований, доказавших кардиопротективные эффекты индапамида, стало исследование LIVE (Left ventricular hypertrophy regression, Indapamide Versus Enalapril; регресс ГЛЖ, индапамид против эналаприла) [31], целью которого стал сравнительный анализ эффективности индапамида в дозе 1,5 мг в сравнении с эналаприлом в дозе 20 мг в снижении индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) у пациентов с наличием ГЛЖ как признака поражения сердца на фоне АГ. Критерием ГЛЖ являлось значение ИММЛЖ более 120 г/м² у мужчин и 115 г/м² у женщин. Помимо наличия ГЛЖ для включения в исследование пациенты должны были иметь АГ и находиться в возрастной группе 20 лет и старше. Период наблюдения составлял 1 год. В итоговый анализ в группе индапамида вошли 205 пациентов (средний возраст 54,8±10,9 года, исходный ИММЛЖ 144,0±39,7 г/м²), в группе эналаприла – 206 больных (средний возраст 54,2±11,3 го-

да, исходный ИММЛЖ 137,8±36,4 г/м²). Изучаемые группы статистически значимо не различались по исходным показателям, включая уровень АД и структуру предшествующей АГТ. В конце периода наблюдения в группе индапамида произошло статистически значимое снижение ИММЛЖ (-8,4±30,5 г/м², $p < 0,001$), в то время как на фоне лечения эналаприлом таких изменений не отмечалось (ΔИММЛЖ -1,9±28,3 г/м², статистически не значимо). Кроме того, в группе индапамида наблюдалось прогрессивное снижение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) на протяжении всего периода наблюдения. На фоне применения эналаприла уменьшение толщины миокарда ЛЖ имело место лишь в течение первых 6 мес терапии и не сохранялось в дальнейшем.

В дополнение к этому следует указать, что на способность индапамида вызывать регресс ГЛЖ также указывают данные метаанализа, проведенного С. Ferreira Filho и соавт. [32].

Согласно литературным сведениям индапамид также позволяет подавить соединительнотканную перестройку кардиального интерстиция. Так, в экспериментальной работе Р. Janega и соавт. [33] на модели спонтанно-гипертензивных крыс продемонстрирована возможность предотвращения развития фиброза миокарда на фоне приема данного диуретика. Точные механизмы такого эффекта остаются до конца не выясненными, однако предполагается антиоксидантное влияние индапамида, а также не исключено его прямое действие на металлопротеиназы – ферменты, разрушающие соединительную ткань [33].

Одной из работ, продемонстрировавшей церебропротективные свойства индапамида, явилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study – исследование роли АГТ в условиях ранее перенесенного инсульта) [34], целью которого стало изучение влияния АГТ на риск фатального и нефатального инсульта у пациентов ($n=5665$; 28% женщин) с уже имеющимся в анамнезе первичным инсультом или транзиторной ишемической атакой. Средний исходный уровень АД на момент включения составлял 154/93 мм рт. ст., средний возраст больных – 60 лет, период наблюдения – 2 года. У 71% пациентов в анамнезе имел место ишемический инсульт. Пациенты получали либо монотерапию индапамидом в дозе 2,5 мг, либо плацебо. Согласно результатам исследования частота развития инсульта в группе индапамида составляла 9,4 случая на 100 пациентов, в группе плацебо – 12,3 случая на 100 пациентов (относительный риск 0,71; $p=0,0009$). Авторы пришли к выводу, что снижение САД/ДАД соответственно на 5 и 2 мм рт. ст. на фоне применения индапамида, в сравнении с плацебо, ведет к снижению риска фатального и нефатального инсульта у больных с ранее перенесенным в анамнезе инсультом или транзиторной ишемической атакой на 29% или, оперируя абсолютными цифрами, терапия индапамидом в течение расчетного периода в 3 года позволяет предотвратить 29 инсультов на 1 тыс. пациентов.

Необходимо привести также данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [35], в котором изучались эффекты снижения АД на фоне приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в том числе в комбинации с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в дозировке 2,5 мг/сут, и риск развития деменции и когнитивных нарушений у 6105 пациентов (средний возраст – 64 года; 30% женщин) с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. АГ имела место у 48% пациентов. Деменция диагностировалась в соответствии с рекомендациями DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), когнитивные функции оценивались по шкале

MMSE (Mini-Mental State Examination). Средний период наблюдения составлял 3,9 года. АГТ (включавшая примерно в 1/2 случаев назначение индапамида) обеспечила статистически значимое снижение количества случаев развития когнитивных нарушений за период наблюдений на 19% (95% ДИ 4–32, $p=0,01$), особенно в подгруппе пациентов, у которых за период наблюдения развился повторный инсульт (ОР 45%; 95% ДИ 21–61, $p=0,001$). Активная терапия, в том числе с использованием индапамида, обеспечила статистически значимое снижение риска наступления таких составных конечных точек, как «деменция с повторным инсультом» (снижение риска на 34%; 95% ДИ 3–55%; $p=0,03$) и «когнитивные нарушения в сочетании с повторным инсультом» (снижение риска на 45%; 95% ДИ 21–61%; $p<0,01$). Кроме того, обнаружена тенденция к более выраженному эффекту в профилактике деменции комбинированной АГТ (ИАПФ + индапамид) – снижение риска на 23% (95% ДИ 0–41, $p=0,05$), чем монотерапии ИАПФ, – снижение ОР на 8% (95% ДИ -48–21, $p=0,6$).

Заслуживает также внимания метаанализ 2015 г., проведенный Р. Chen и соавт. [36], целью которого явилось изучение потенциальных кардио- и церебропротективных свойств тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В метаанализ вошло 19 рандомизированных клинических исследований, объединивших 112 113 пациентов (56 802 больных – в группе, получавших диуретики, и 55 311 лиц – в контрольной группе). Средний возраст составил 66,4 года (от 44,4 до 84,6 года), 48,2% пациентов были мужского пола, 99,7% включенных больных имели АГ, среднее исходное значение АД равнялось 155/87 мм рт. ст. Авторами не приводится процентное соотношение используемых диуретиков в обобщенном контингенте пациентов. В целом применение диуретиков (при объединенном анализе с включением как тиазидных, так и тиазидоподобных представителей класса) в сравнении с контрольной группой, ассоциировалось со снижением риска возникновения сердечно-сосудистых событий (отношение шансов – ОШ 0,86; $p=0,007$) и сердечной недостаточности (ОШ 0,62; $p<0,001$), но не влияло на риск инсульта (ОШ 0,92; $p=0,438$) и ИБС (ОШ 0,95; $p=0,378$). В ходе дальнейшего раздельного анализа терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, в том числе индапамидом, было обнаружено, что все выявленные благоприятные эффекты применения диуретиков обусловлены главным образом положительным влиянием тиазидоподобных диуретиков, причем на фоне использования последних наблюдалось снижение риска не только сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,78; $p<0,001$) и сердечной недостаточности (ОШ 0,57; $p<0,001$), но и инсульта (ОШ 0,82; $p=0,0016$), в то время как терапия тиазидными диуретиками на риск инсульта статистически значимого влияния не оказывала. Авторы метаанализа пришли к выводу, что именно лечение тиазидоподобными диуретиками, в частности индапамидом, способствует более выраженному снижению сердечно-сосудистого риска у больных АГ, в связи с чем их назначение, а не тиазидных представителей класса, представляется более обоснованным с точки зрения улучшения прогноза для пациентов.

Уникальность индапамида состоит также и в его способности влиять на нейродегенеративные процессы. В частности, установлено, что на фоне применения данного тиазидоподобного диуретика происходят подавление продукции β -амилоида, играющего ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера, а также улучшение структуры мозговых артериол с ослаблением процессов гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем, что интересно, этот эффект не связан с антигипертензивным действием препарата [37, 38]. Это объясняет представленные данные о том, что применение индапамида ведет к улучшению когнитивных функций и статистически значимому снижению риска повторного инсульта.

У индапамида выявлены и другие ангиопротективные механизмы [39, 40]. Как известно, помимо влияния на нефроны данный АГП имеет второй механизм действия в виде уменьшения трансмембранного транспорта кальция и стимуляции синтеза таких эндогенных сосудорасширяющих веществ, как простагландин E_2 и простаглицлин [39], с чем связывают его дополнительный вазодилатирующий эффект, подобный дигидропиридиновым АК. Кроме того, в экспериментах на животных обнаружена способность индапамида подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению активности фиброза [39] и жесткости стенок сосудов. Положительное влияние индапамида на растяжимость артерий может быть обусловлено и тем, что данный препарат обладает сосудопротективным действием, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является одним из патогенетических звеньев в повышении ригидности артериальной стенки [40].

Индапамид обладает также уникальными для диуретика нефропротективными свойствами. Здесь следует привести результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [41], в котором одной из целей являлся сравнительный анализ эффективности индапамида в дозе 1,5 мг и эналаприла в дозе 10 мг в снижении выраженности микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД 2-го типа в возрасте 35–80 лет. Период наблюдения равнялся 52 нед. В итоговый анализ в группе индапамида вошли 269 больных, в группе эналаприла – 286 человек. Средний возраст пациентов в обеих группах составлял $60,0 \pm 9,9$ года, 64% мужчин. Начиная с 6-й недели исследования, при недостижении целевого АД 140/85 мм рт. ст. допускалось добавление к терапии в немаскированном виде ателолола, амлодипина или их комбинации. В конце периода наблюдения как в группе индапамида, так и в группе эналаприла произошло статистически значимое снижение в моче соотношения альбумин/креатинин, соответственно на 35% (95% ДИ 24–43) и 39% (95% ДИ 30–47%). Статистически значимых различий в выраженности уменьшения данного показателя между группами не обнаружено. Таким образом, исходя из результатов данного исследования [41] можно говорить о высоком уровне нефропротекции на фоне применения индапамида, сопоставимом с таковым у представителя класса ИАПФ – препаратов, для которых снижение риска развития почечных осложнений является доказанным класс-эффектом [1, 2].

Способность индапамида вызывать регресс ГЛЖ, оказывать вазо- и нефропротективный эффект, а также улучшать когнитивные функции продемонстрирована также в исследовании М.Е. Стаценко и соавт. [42].

Дигидропиридиновые АК занимают одну из ведущих позиций в лечении АГ и, как было указано в начале настоящего обзора, согласно новейшим рекомендациям [1, 2], входят в состав комбинированной АГТ 1-й линии, показанной подавляющему большинству пациентов с АГ в отсутствие особых клинических ситуаций. Из класса АК далее нам бы хотелось рассмотреть органопротективные свойства нитрендипина, поскольку данный препарат доказал свою эффективность в крупных международных плацебо-контролируемых исследованиях [43–47] и способен оказывать мощное антигипертензивное действие. Особенностью нитрендипина является быстрое начало действия, возникающее уже через полчаса после приема, что позволяет применять препарат для быстрого снижения АД. Таким образом, пациенты, получающие нитрендипин планово, могут принимать его дополнительно для купирования резкого повышения АД [48]. Побочные эффекты, характерные для дигидропиридиновых АК, на фоне применения нитрендипина

на обычно выражены слабо или умеренно, носят временный характер и не требуют отмены препарата.

Центральной работой, доказавшей антигипертензивные и органопротективные свойства нитрендипина, стало исследование SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) [43], в нем изучалось влияние АГТ, основанной на нитрендипине, на снижение ССО у пациентов с ИСАГ. Первичной конечной точкой в работе являлось сочетание фатального и нефатального инсульта. В качестве основных вторичных конечных точек рассматривались общая и сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная и почечная недостаточность, кровоизлияния в сетчатку глаза, расслоение аневризмы аорты. Уникальностью исследования SYST-EUR состоит также и в том, что в нем использовалась ранее не изучавшаяся схема терапии АГ I-й линии с применением одного из новейших дигидропиридиновых АК длительного действия, нитрендипина. Критериями включения являлись возраст пациентов 60 лет и старше и наличие ИСАГ, определяемой как САД в положении сидя – 160–219 мм рт. ст., ДАД в положении сидя менее 95 мм рт. ст. и САД в положении стоя 140 мм рт. ст. и более (измерения АД производились в рамках 3 визитов с периодичностью в 1 мес). Основными критериями исключения служили вторичные формы АГ, ХСН, инсульт и/или инфаркт миокарда в течение 1 года, предшествующего моменту включения в исследование, деменция, кровоизлияния в сетчатку, отек соска зрительного нерва, расслаивающая аневризма аорты, а также тяжелые сопутствующие заболевания (как сердечно-сосудистые, так и иного генеза). В работу вошли 4695 пациентов, рандомизированных в группу плацебо ($n=2297$) или в группу активной терапии нитрендипином 10–40 мг/сут ($n=2398$) с возможным добавлением ИАПФ и диуретика по двойному слепому дизайну. Медиана периода наблюдения составила 2 года. Различия между группами по уровням САД/ДАД в положении сидя на момент завершения исследования составили 10,1 мм рт. ст. (95% ДИ 8,8–11,4)/4,5 мм рт. ст. (95% ДИ 3,9–5,1). В группах нитрендипина и плацебо целевых уровней АД достигли 43,5 и 21,4% пациентов соответственно ($p<0,001$), и около 60% пациентов в группе активной терапии получали монотерапию нитрендипином. Следует отметить, что исследование прекратили досрочно, поскольку на момент второго промежуточного анализа была выявлена статистически значимо меньшая частота первичной

конечной точки (фатального и нефатального инсульта) в группе нитрендипина в сравнении с плацебо – 7,9 и 13,7 случая на 1 тыс. пациентов соответственно (снижение риска на 42%; $p=0,003$), нефатального инсульта – на 44% ($p=0,007$). В конце периода наблюдения в группе активной терапии по сравнению с плацебо отмечалась статистически значимо более низкая частота составной конечной точки, включающей в себя внезапную смерть, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и сердечную недостаточность (снижение риска на 31%; $p<0,001$). Также на фоне терапии, основанной на нитрендипине, отмечена тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности (-27%; $p=0,07$).

В рамках исследования SYST-EUR проводился субанализ [44] влияния АГТ, основанной на нитрендипине, на риск развития деменции. Для этого пациентам проводилась оценка когнитивных функций по шкале MMSE. Деменция диагностировалась согласно критериям DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revise) при условии того, что общий балл по шкале MMSE был 23 и менее. В группу активного лечения вошли 1238 пациентов, в группу плацебо – 1180 человек. Период наблюдения так же, как и в основном исследовании, составлял 2 года. В результате субанализа было впервые показано снижение заболеваемости деменцией на фоне АГТ – на 50% за 2 года в группе активного лечения нитрендипином по сравнению с плацебо (соответственно 3,8 против 7,7 случая на 1 тыс. пациентов в год, $p=0,05$). Авторы пришли к выводу, что у пожилых пациентов с ИСАГ АГТ, основанная на нитрендипине, способствует снижению риска деменции, и в ситуации, если будут пролечены 1 тыс. пациентов указанной категории в течение 5 лет, то такая терапия предотвратит 19 новых случаев деменции.

По окончании основного исследования SYST-EUR его участникам было предложено продолжить активную терапию нитрендипином еще на 2 года, и было начато второе исследование – SYST-EUR II [45], посвященное изучению долгосрочных эффектов идентичной АГТ, основанной на нитрендипине, на риск деменции. Медиана наблюдения увеличилась с 2 лет в первом периоде до 3,9 года в целом. В группу нитрендипина вошли 1485 человек, в группу плацебо – 1417 пациентов. По сравнению с группой плацебо в группе АГТ, основанной на нитрендипине, риск развития деменции был статистически значимо ниже на 55% (3,3 и 7,4 случая

на 1 тыс. пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$), при этом статистически значимо был ниже риск развития как деменции на фоне болезни Альцгеймера (1,9 и 5,0 случая на 1 тыс. пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$), так и смешанной и сосудистой деменции (1,1 и 2,1 случая на 1 тыс. пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, результаты SYST-EUR II оказались еще более значительными по сравнению с исходным исследованием: длительная АГТ нитрендипином у пожилых пациентов с АГ снижает заболеваемость деменцией на фоне болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменцией (с 50% за 2 года в SYST-EUR до 55% за 3,9 года в SYST-EUR II), что позволяет рассматривать нитрендипин как препарат первой очереди выбора для профилактики деменции у пожилых пациентов с ИСАГ. Результаты исследования SYST-EUR являются абсолютно уникальными: ни более ранние, ни более поздние исследования по АГТ не показали такое выраженное снижение риска развития деменции. По всей вероятности, помимо прямого антигипертензивного действия способность нитрендипина регулировать обмен кальция в клетках, который участвует во многих обменных процессах головного мозга, обусловила его церебропротективное действие и стала основанием для таких весомых результатов, поскольку, как известно, внутриклеточный Ca^{2+} стимулирует апоптоз нейронов и образование свободных радикалов в нервной ткани [49, 50].

Другими механизмами церебропротективного действия нитрендипина могут являться вазодилатация сосудов головного мозга; снижение повышенной активности тромбоцитов, вырабатывающих тромбин, – основной источник β -амилоида; способность данного препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать продукцию нейротрансмиттеров, угнетающих образование β -амилоида [49, 50]. Причем самым отличительным механизмом церебропротективного эффекта нитрендипина от ряда других препаратов группы АК является его двойное действие на β -амилоид, играющий важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера: с одной стороны, он уменьшает его продукцию, а с другой – облегчает его клиренс через гематоэнцефалический барьер [49, 50].

Есть данные и о непосредственных кардиопротективных эффектах нитрендипина. Так, Т. Machnig и соавт. [51] изучали влияние нитрендипина, каптоприла и их комбинации на регресс ГЛЖ у пациентов с АГ ($n=86$; средний возраст – 51 год; 51 мужчина). Критериями включения являлись возраст 18–70 лет, АГ с отсутствием адекватного контроля АД, ДАД в пределах 95–115 мм рт. ст. и по крайней мере наличие одного из следующих эхокардиографических критериев:

- толщина межжелудочковой перегородки более 12 мм и толщина задней стенки ЛЖ > 12 мм;
- увеличение времени изоволюмического расслабления более 80 мс;
- соотношение пиков трансмитрального кровотока на доплерограмме (Е/А) < 1.

Период наблюдения составлял 38 нед. Согласно дизайну работы при недостижении целевого ДАД через 6 нед после старта АГТ допускалось добавление к лечению гидрохлоротиазида. Всем пациентам исходно, через 6 и 38 нед выполняли эхокардиографию и суточное мониторирование АД. В конце периода наблюдения во всех трех группах произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение ИММЛЖ: в группе монотерапии нитрендипином – со $134 \pm 15 \text{ г/м}^2$ до $115 \pm 19 \text{ г/м}^2$, в группе каптоприла – со $148 \pm 23 \text{ г/м}^2$ до $118 \pm 23 \text{ г/м}^2$, комбинированной АГТ (каптоприл + нитрендипин) – со $185 \pm 57 \text{ г/м}^2$ до $131 \pm 23 \text{ г/м}^2$. Статистически значимо более выраженный регресс ГЛЖ наблюдался только в группе комбинированной АГТ по сравнению с обеими группами монотерапии. Статистически значимых различий в степени снижения ИММЛЖ

между группой монотерапии нитрендипином и монотерапией каптоприлом обнаружено не было. Среди пациентов, имеющих исходно диастолическую дисфункцию, все три схемы терапии, в том числе лечение нитрендипином, способствовали улучшению эхокардиографических показателей, характеризующих процессы релаксации миокарда (соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления). Сходные результаты, указывающие на способность нитрендипина снижать выраженность ГЛЖ и вести к улучшению диастолической функции ЛЖ, получены в других работах [52, 53].

Следует также упомянуть о вазопротективных свойствах АК. В частности, известно, что дигидропиридиновые АК способны оказывать антиатеросклеротический эффект, замедляя темпы прогрессивного течения этого процесса [54], и снижать толщину комплекса интима–медиа каротидных артерий [55]. Кроме того, есть данные о возможности уменьшения жесткости сосудистого русла на фоне использования упомянутого класса АГП [56, 57]. Вероятно, здесь отчасти имеет значение способность некоторых АК оказывать антиоксидантный эффект и повышать продукцию NO эндотелием [58]. Кроме того, ряд АК помимо блокирования L-кальциевых каналов в гладкомышечных клетках инактивирует N-кальциевые каналы [59], расположенные в окончаниях симпатических нервов, тем самым оказывая некоторый местный симпатолитический эффект и нивелируя негативные влияния адренергической системы на сосуды.

Имеются также данные о способности АК оказывать нефропротективный эффект. Так, в отдельных сравнительных исследованиях АК демонстрировали улучшение клиренса креатинина [60, 61]. С точки зрения влияния нитрендипина на функцию почек заслуживает внимания еще один субанализ [47] неоднократно цитированного исследования SYST-EUR [43], в котором изучались долгосрочные эффекты терапии, основанной на указанном АК, на состояние почек. В субанализ вошли 2258 пациентов из группы активной АГТ и 2148 больных, получавших плацебо. Суммарно из общего количества анализированных пациентов 455 человек имели СД и 390 лиц – протеинурию. В качестве основных исходов рассматривались уровень креатинина крови и его клиренс, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта. На момент включения в исследование максимальный уровень креатинина не превышал $176,8 \text{ мкмоль/л}$ и в среднем составлял 88 мкмоль/л . В ходе исследования было установлено, что на фоне АГТ, основанной на нитрендипине, частота легкого нарушения функции почек (уровень креатинина как минимум $176,8 \text{ мкмоль/л}$) снизилась на 64% ($p=0,04$), распространенность протеинурии уменьшилась на 33% ($p=0,03$). Активная АГТ, основанная на нитрендипине, статистически значимо снижала риск развития протеинурии, причем более выражено у пациентов с СД по сравнению с больными без диабета (соответственно, с 71 и 20%, $p=0,04$). У больных, исходно не имевших протеинурию, активное лечение не влияло на уровень креатинина крови, в то время как у пациентов с наличием протеинурии на момент включения в исследование терапия, основанная на нитрендипине, способствовала снижению уровня креатинина сыворотки крови ($p < 0,001$). На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что применение нитрендипина позволяет предотвратить развитие протеинурии, в особенности у пациентов с СД.

Таким образом, исходя из представленных в обзоре данных, можно сделать вывод, что наличие ПООГ представляет важное звено в сердечно-сосудистом континууме, которое существенно повышает суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ. Учитывая это, крайне важным клинически и прогностически актуальным становится дифференцированный выбор АГП с точки зрения их способности предотвращать или даже вызывать регресс

ПООГ, причем на данный принцип ведения пациентов с АГ особое внимание обращается как в обновленных Европейских [1], так и в Российских рекомендациях [2] по диагностике и лечению АГ. Как представлено, с учетом полного спектра органопротективных свойств уникальными представителями в своих классах АГП являются дигидропиридиновый АК нитрендипин и тиазидоподобный диуретик индапамид, применение которых у пациентов с АГ позволяет обеспечить не только мощную защиту всех органов-мишеней повышенного АД, но и добиться обратного развития ПООГ, что, несомненно, исключительно важно, поскольку благодаря этому возможно достичь снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

На российском фармацевтическом рынке индапамид и нитрендипин доступны, в частности, в виде препаратов Индап® и Нитремед (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика). Индап® представляет собой воспроизведенный препарат индапамида, который по своей биоэквивалентности продемонстрировал полное соответствие оригинальному препарату, что позволяет сделать вывод о его высокой клинической эффективности. Говоря о Нитремед, следует отметить, что данный АГП, который несколько лет назад появился в аптеках России, является первым и единственным препаратом нитрендипина на российском рынке, и его появление расширяет возможности практикующих врачей в органопротективной АГТ. Не менее важным фактором служит и оптимальная ценовая категория, в которой находятся Индап® и Нитремед, что делает доступными данные АГП широкому кругу пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian)]
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 82–8. DOI: 10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82
- Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circ: Arrhythmia Electrophysiology* 2013; 6 (1): 212–7. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974931
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6. DOI: 10.1056/NEJM199005313222203
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–52. DOI: 10.7326/0003-4819-114-5-345
- Bombelli M, Facchetti R, Carugo S et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens* 2009; 27 (12): 2458–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328330b845
- Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N et al. Association of Left Ventricular Mass with All-Cause Mortality, Myocardial Infarction and Stroke. *PLoS ONE* 2012; 7 (9): e45570. DOI: 10.1371/journal.pone.0045570
- Nepper-Christensen L, Lonborg J, Antarovski KA et al. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Increased Infarct Size and Decreased Myocardial Salvage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (1). PII: e004823. DOI: 10.1161/JAHA.116.004823
- De Simone G, Gottdiener JS, Chinali M et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2008; 29 (6): 741–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm605
- Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48 (5): 326–41. DOI: 10.1016/j.pcad.2006.02.001
- Christin J, Jain A, Soliman EZ et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (19): 2007–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.066
- Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014; 114 (7): 1049–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.015
- Proietti M, Marra AM, Tassone EJ et al. Frequency of Left Ventricular Hypertrophy in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 116 (6): 877–82. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.060
- Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56 (Suppl. 1): i8–i13.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006; 19 (5): 493–9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.018
- Selvetella G, Notte A, Maffei A et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke* 2003; 34 (7): 1766–70. DOI: 10.1161/01.STR.0000078310.98444.1D
- Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 (2): 271–9. DOI: 10.2215/CJN.06980615
- Monfared A, Salari A, Mirbolok F et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7 (3): 192–7.
- Nabbaale J, Kibirige D, Ssekasanvu E et al. Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy among newly diagnosed black African hypertensive patients: a cross sectional study from a tertiary hospital in Uganda. *BMC Res Notes* 2015; 8: 198. DOI: 10.1186/s13104-015-1156-2
- Shi HT, Wang XJ, Li J et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy With a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients With Non-End-Stage Renal Disease. *J Am Heart Association* 2015; 4 (11): e002213. DOI: 10.1161/JAHA.115.002213
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39 (1): 10–5.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236–41.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (6): 983–8. DOI: 10.1161/01.HYP.32.6.983
- Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34 (3): 375–80. DOI: 10.1161/01.HYP.34.3.375
- Fernández-Escribano Hernández M, Suárez Fernández C, Sáez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30 (6): 1410–5. DOI: 10.1161/01.HYP.30.6.1410
- Samuelsson O. Hypertension in middle-aged men: management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Med Scand* 1985; 702 (Suppl.): 1–79.
- Сорокин Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания, микроальбуминурия и статины: ожидается ли новый прорыв? *ПМЖ*. 2010; 22: 1327. [Sorokin E.V. Serdechno-sosudistye zabolevaniia, mikroal'buminuriia i statiny: ozhidaetsia li novyi proryv? *RMZh*. 2010; 22: 1327 (in Russian).]
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 9 (4): 5–13. [Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Shatunova I.M. et al. Tiazidnye i tiazidopodobnye diureтики kak kraeugol'nyi kamen' sovremennoi antigipertenzivnoi terapii. *Ros. kardiol. zhurn.* 2004; 9 (4): 5–13 (in Russian).]
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18 (10): 1465–75. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
- Ferreira Filho C, Abreu LC, Valenti VE et al. Anti-hypertensive drugs have different effects on ventricular hypertrophy regression. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65 (7): 723–8. DOI: 10.1590/S1807-59322010000700012
- Janega P, Kojsová S, Jendeková L et al. Indapamide-induced prevention of myocardial fibrosis in spontaneous hypertension rats is not nitric oxide-related. *Physiol Res* 2007; 56 (6): 825–8.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108 (9): 710–7.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163 (9): 1069–75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069

36. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28 (12): 1453–63. DOI: 10.1093/ajh/hpv050
37. Lu M, Ma L, Wang X et al. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10 (4): 5922–30.
38. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1092–7. DOI:10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81
39. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19 (6): 637–45. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
40. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84 (1B): 10–4. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90806-6
41. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22 (8): 1613–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
42. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Щербаклова Т.Г., Спорова О.Е. Эффективность и безопасность длительной терапии индапамом у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 49–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2009-4-49-54
[Statsenko M.E., Belenkova S.V., Shcherbakova T.G., Sporova O.E. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noi terapii indapom u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4: 49–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2009-4-49-54 (in Russian)]
43. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6
44. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
45. Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2046
46. Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16 (12 Pt 1): 1823–9. DOI: 10.1097/00004872-199816120-00016
47. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19 (3): 511–9. DOI: 10.1097/00004872-200103000-00020
48. Сыров А.В., Стуров Н.В. Пациент старческого возраста с артериальной гипертензией на амбулаторном приеме. *Клин. геронтология.* 2018; 3–4: 28–34. DOI: 10.26347/1607-2499201803-04028-034
[Syrov A.V., Sturov N.V. Patsient starcheskogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei na ambulatornom prieme. *Klin. gerontologiya.* 2018; 3–4: 28–34. DOI: 10.26347/1607-2499201803-04028-034 (in Russian)]
49. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of β -amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
50. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Ab accumulation by targeting both the production and the clearance of Ab across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62. DOI: 10.2119/molmed.2010.00180
51. Machnig T, Henneke KH, Engels G et al. Nitrendipine vs. captopril in essential hypertension: effects on circadian blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 1994; 85 (2): 101–10. DOI: 10.1159/000176657
52. Kobrin I, Waksman R, Mekler J et al. Nitrendipine prevents the development of cardiac hypertrophy in DOCA-salt-treated hypertension-prone (SBH) and -resistant (SBN) rats through nonhemodynamic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl. 4): S125–8.
53. Zhang Z. Effects of nitrendipine on diastolic left ventricular function and hypertrophy in patients with hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 1990; 18 (5): 268–70, 318–9.
54. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. For the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217
55. Brenner SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J* 2006; 152 (6): 1059–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.07.022
56. Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Щербаклова Е.С. и др. Артериальная жесткость как маркер риска сердечно-сосудистых событий и возможности ее снижения при современной антигипертензивной терапии. *Казанский мед. журн.* 2014; 95 (4): 575–81.
[Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Shcherbakova E.S. et al. Arterial'naia zhestkost' kak marker riska serdечно-sosudistykh sobytii i vozmozhnosti ee snizheniya pri sovremennoi antigipertenzivnoi terapii. *Kazanskii med. zhurn.* 2014; 95 (4): 575–81 (in Russian).]
57. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiol Rev* 2012; 20 (5): 259–63. DOI: 10.1097/CRD.0b013e31825d0a44
58. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31 (1): 275–81. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0867
59. Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003; 26 (8): 609–14. DOI: 10.1291/hyres.26.609
60. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9227): 366–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02527-7
61. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ассистент каф. болезней старения ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. клин. фармакологии и профилактики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Антигипертензивная эффективность и приверженность лечению фиксированной комбинацией препаратов у амбулаторных пациентов в возрасте 50–65 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией

В.Н. Ларина[✉], Д.А. Орлов, И.В. Свиридова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉larinav@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире и является ведущей причиной серьезных осложнений со стороны многих органов. На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций по выбору лекарственной терапии у мужчин и женщин, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель. Изучение антигипертензивной эффективности и приверженности лечению фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ в возрасте 50–65 лет.

Материалы и методы. Критерии включения: амбулаторные пациенты, возраст 50–65 лет, АГ 2–3-й степени, недостижение целевых значений артериального давления (АД) на двойной антигипертензивной комбинации. Исходно и через 3 мес лечения проводили сбор жалоб, анамнеза, определяли антропометрические показатели, приверженность лечению и качество жизни, суточное мониторирование АД.

Результаты. На фоне 12-недельной терапии наблюдалось снижение у мужчин систолического АД (САД) с 171,8±8,1 до 132,7±8,3 мм рт. ст. ($p<0,001$), диастолического АД (ДАД) – с 101,9±5,1 до 81,1±3,7 мм рт. ст. ($p<0,001$); у женщин – с 171,3±3,3 до 130,1±0,5 мм рт. ст. ($p<0,001$) и с 100,5±1,6 до 80,3±1,1 ($p<0,001$) соответственно. Целевые значения АД достигнуты у всех женщин и у 94% мужчин. Применение тройной фиксированной комбинации препаратов способствовало улучшению дневного и ночного уровня САД и ДАД, вариабельности АД по данным суточного мониторирования АД как у мужчин ($p<0,001$), так и у женщин ($p<0,001$). Улучшение приверженности лечению отмечено у 31,2% мужчин ($p=0,001$) и у 45% женщин ($p<0,001$). У женщин этому способствовал регулярный прием препарата ($p=0,001$, $r=0,88$), у мужчин – прием дозы 5 мг + 1,25 мг + 4 мг ($p=0,019$, $r=0,32$). Повышение приверженности лечению коррелировало с улучшением суточной вариабельности ДАД как у женщин ($p=0,026$, $r=0,35$), так и у мужчин ($p=0,028$, $r=-0,31$). Лечение тройной фиксированной комбинацией препаратов приводило к улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие качества жизни у женщин, и физической составляющей – у мужчин.

Заключение. Применение фиксированной комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД на фоне 12-недельной терапии у 100% женщин и у 94% мужчин, повышения приверженности лечению при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве препарата выбора при неконтролируемой АГ как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность лечению, качество жизни, гендерные различия.

Для цитирования: Ларина В.Н., Орлов Д.А., Свиридова И.В. Антигипертензивная эффективность и приверженность лечению фиксированной комбинацией препаратов у амбулаторных пациентов в возрасте 50–65 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 19–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190350

Original Article

Antihypertensive efficacy and adherence to treatment with the fixed-dose combination therapy in ambulatory patients aged 50–65 years with uncontrolled arterial hypertension

Vera N. Larina[✉], Denis A. Orlov, Irina V. Sviridova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉larinav@mail.ru

Abstract

Relevance. Arterial hypertension (AH) is one of the most common chronic diseases in the world and is the leading cause of serious complications on the part of many organs. To date, there are no clinical guidelines on the choice of drug therapy in men and women, which was the basis for conducting this study.

Aim. To study the antihypertensive efficacy and adherence to treatment of the fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension at the age of 50–65 years.

Materials and methods. Inclusion criteria: outpatient patients, age 50–65 years, AH 2–3 degree, not achieving the target values of blood pressure on a double antihypertensive combination. Initially and after 3 months of treatment, we collected complaints, anamnesis, determined anthropometric indicators, adherence to treatment and quality of life, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Results. Against the background of 12-week therapy, there was a decrease in men with SBP from 171.8±8.1 to 132.7±8.3 mm Hg ($p<0.001$), DBP – from 101.9±5.1 to 81.1±3.7 mm Hg ($p<0.001$); in women, from 171.3±3.3 to 130.1±0.5 mm Hg ($p<0.001$) and from 100.5±1.6 to 80.3±1.1 ($p<0.001$), respectively. Target values of blood pressure achieved in all women and 94% of men. The use of a triple fixed combination of drugs contributed to the improvement of the day and night levels of SBP and DBP, blood pressure variability according to ABPM in both men ($p<0.001$) and in women ($p<0.001$). Improved adherence was noted in 31.2% of men ($p=0.001$) and in 45% of women ($p<0.001$). In women, this was facilitated by regular intake of the drug ($p=0.001$, $r=0.88$), in men, a dose of 5 mg + 1.25 mg + 4 mg ($p=0.019$, $r=0.32$) was taken. Increased adherence to treatment correlated with an improvement in the daily variability of DBP in both women ($p=0.026$, $r=0.35$) and in men ($p=0.028$, $r=-0.31$). Treatment with a triple fixed combination of drugs led to an improvement in indicators, covering almost all the components of the quality of life in women, and the physical component in men.

Conclusion. The use of a fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension has high antihypertensive efficacy, allowing you to achieve target blood pressure levels during 12-week therapy in 100% of women and in 94% of men, increasing adherence to treatment with a satisfactory safety profile and metabolic neutrality, which allows us to consider this combination as a drug of choice for uncontrolled hypertension in both men and women.

Key words: arterial hypertension, adherence, the quality of life, gender differences.

For citation: Larina V.N., Orlov D.A., Sviridova I.V. Antihypertensive efficacy and adherence to treatment with the fixed-dose combination therapy in ambulatory patients aged 50–65 years with uncontrolled arterial hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 19–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190350

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире и является ведущей причиной серьезных осложнений со стороны многих органов, включая сердечно-сосудистую систему, головной мозг и почки. В 2016 г. в мире были зарегистрированы 80,1 млн случаев инсульта: 41,4 млн (38,0–44,3) у женщин и 39,0 млн (36,1–42,1) у мужчин. Инсульт оказался второй среди важнейших причин смерти в мире [5,5 млн (95% доверительный интервал – ДИ 5,3–5,7) смертей] после ишемической болезни сердца (ИБС). При этом от инсульта умерли 2,6 млн (95% ДИ 2,5–2,7) женщин и 2,9 млн (95% ДИ 2,8–3,0) мужчин [1].

В Российской Федерации стандартизованный коэффициент смертности (СКС) на 100 тыс. населения от всех форм цереброваскулярной болезни с 2000 по 2014 г. среди мужчин в возрасте 50 лет и старше составил 1353, среди женщин – 1080. СКС от цереброваскулярной болезни в процентах к СКС от всех болезней системы кровообращения составил 33,5% для мужчин и 39,6% – для женщин [2].

Исследование R. Shah и соавт. показало, что число смертей от инсульта выше у женщин, чем у мужчин, однако с возрастом данный показатель увеличивается у мужчин. В среднем процент летальных исходов от инсульта у мужчин и женщин в Западной Европе составил 35,9 и 8,2%, Восточной Европе – 11,6 и 17,5% соответственно [3].

В 2017 г. было проведено эпидемиологическое исследование в репрезентативной выборке европейской части России по оценке динамики распространенности АГ и эффективности контроля артериального давления (АД) в популяции по сравнению с 1998, 2002 и 2007 г. За 19 лет наблюдения было выявлено увеличение распространенности АГ с 35,5 до 43,3%. Информированность об АГ в 2017 г. достигла 76,9%. Достижение целевого уровня АД у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, возросло с 14,3 до 34,9%. Было показано, что, как правило, используются антигипертензивные средства средней длительности действия и в неоптимальных дозах. Несмотря на улучшение информированности населения об АГ и лечение современными препаратами распространенность АГ за 19 лет увеличилась на 7,8%, что свидетельствует о неэффективности первичной профилактики [4].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают комплекс мер, направленных на выявление, профилактику и лечение АГ, в качестве приоритетного направления, целью которого является снижение заболеваемости и смертности в мире [5].

Согласно последним рекомендациям, всем пациентам с АГ рекомендуется назначение двойной антигипертензивной терапии (АГТ), желателно в виде фиксированной комбинации. Исключение составляют «хрупкие» пожилые пациенты и лица с АГ 1-й степени, имеющие низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. При недостижении целевого уровня АД следует назначать тройную комбинацию антигипертензивных препаратов с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), тиазидного/тиазидоподобного диуретика и блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК), предпочтительно в виде фиксированной формы [6].

На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций по выбору лекарственной терапии у мужчин и женщин, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель – изучение антигипертензивной эффективности и приверженности лечению фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ в возрасте 50–65 лет.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование. **Критерии включения:** амбулаторные пациенты, возраст 50–65 лет, АГ 2–3-й степени, недостижение целевых значений АД на двойной антигипертензивной комбинации, подписанное информированное согласие. **Критерии исключения:** симптомная ортостатическая гипотензия в анамнезе, декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2 или 1-го типа, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес до включения в исследование, нестабильная стенокардия в предшествующие 2 мес, наличие желудочковых нарушений ритма; фибрилляции или трепетания предсердий в анамнезе или АВ-блокады 2 или 3-й степени или другие нарушения ритма сердца, приводящие к значительному колебанию АД, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки, наличие активного заболевания печени или стойкого повышения трансаминаз неясной этиологии, превышающих в 3 раза верхнюю границу нормы, калий сыворотки крови – более 5,5 ммоль/л, аллергия/гиперчувствительность/непереносимость в анамнезе, идиопатический ангионевротический отек или отек Квинке, обусловленный приемом антигипертензивных препаратов.

В исследование были включены 92 пациента в возрасте от 50 до 65 лет. Всем пациентам исходно и через 3 мес проводился сбор жалоб и анамнеза с учетом факторов риска. Определяли массу тела, рост, окружность талии. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле. Измерение АД проводилось по методу Короткова. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате Медиком-01 (Россия). Данные считывались автоматически в программе «ОРМАД» с дальнейшей расшифровкой. Оценивались следующие показатели: суточное систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), среднедневное САД и ДАД, средненочное САД и ДАД, суточная вариабельность САД и ДАД, величина утреннего подъема (ВУП) АД и скорость утреннего подъема (СУП) АД, индекс времени САД и ДАД.

Для оценки качества жизни использовался русифицированный опросник Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey, содержащий 21 вопрос [7], приверженности терапии – специализированный опросник 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) [8], согласно ответу, на который приверженным лечению считался пациент, набравший 4 балла. Оценивали следующие лабораторные показатели: креатинин, мочевины, мочевиная кислота, холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, глюкоза, натрий, калий. Дислипидемия рассматривалась при уровне холестерина больше или равно 5,0 ммоль/л и ЛПНП больше или равно 3,0 ммоль/л у лиц с низким и умеренным риском, при уровне холестерина больше или равно 4,5 и ЛПНП больше или равно 2,5 – у пациентов высокого риска, уровень холестерина больше или равно 4,0 и ЛПНП больше или равно 1,5 ммоль/л – у пациентов очень высокого риска.

Эффективность терапии оценивалась по достижению целевого офисного уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. у лиц без СД, менее 140/85 мм рт. ст. – у лиц с СД), безопасность – по числу нежелательных явлений, зафиксированных после приема первой дозы препарата и способствовавших прекращению приема препарата, а также по количеству клинически выраженных нежелательных явлений.

Всем пациентам после отмены двойной АГТ назначали терапию фиксированной комбинацией (амлодипин/индапамид/периндоприл) в дозе 5/1,25/4 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. Прием препарата был рекомендован утром, независимо от приема пищи. Через 4 нед пациентам, не достигшим целевого уровня АД, доза увеличивалась до 10/2,5/8 мг. Период наблюдения за пациентом составил 12 нед.

Таблица 1. Характеристика обследуемых мужчин и женщин с АГ
Table 1. Characteristics of the examined men and women with arterial hypertension (AH)

Показатель	Мужчины (n=52)	Женщины (n=40)	p
Возраст, лет	56,6±4	55,6±4,6	0,897
Высшее образование, n (%)	31 (60)	21 (53)	0,638
Длительность АГ, лет	11,5±4,2	12,4±3	0,848
АГ 2-й степени, n (%)	8 (15)	14 (35)	0,052
АГ 3-й степени, n (%)	44 (85)	26 (65)	0,052
ИБС, n (%)	33 (63)	24 (60)	0,902
Табакокурение, n (%)	28 (54)	15 (38)	0,178
Ожирение, n (%)	32 (62)	27 (68)	0,710
Дислипидемия, n (%)	31 (60)	24 (60)	0,859
Метаболический синдром, n (%)	38 (73)	31 (78)	0,808
СД 2-го типа, n (%)	27 (52)	16 (40)	0,354
Офисное САД, мм рт. ст.	172±3,8	171±3,3	0,164
Офисное ДАД, мм рт. ст.	102±5,1	101±1,6	0,786
ЧСС, уд/мин	68,3±5,8	66,5±0,6	0,440

Таблица 2. Показатели офисного САД и ДАД у мужчин на фоне лечения
Table 2. Indicators of office SAP and DAP in men during treatment

Показатель	Мужчины (n=52)			Женщины (n=40)		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
САД, мм рт. ст.	171,8±3,8	132,7±8,1	<0,001	171,3±3,3	130,1±0,5	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	101,9±5,1	81,1±3,7	<0,001	100,5±1,6	80,3±1,1	<0,001
ЧСС, уд/мин.	68,3±5,7	67,8±6,2	<0,001	66,5±0,6	65,7±0,7	<0,001

Рис. 1. Динамика ночного САД у мужчин и женщин.
Fig. 1. Dynamics of night SAP in men and women.

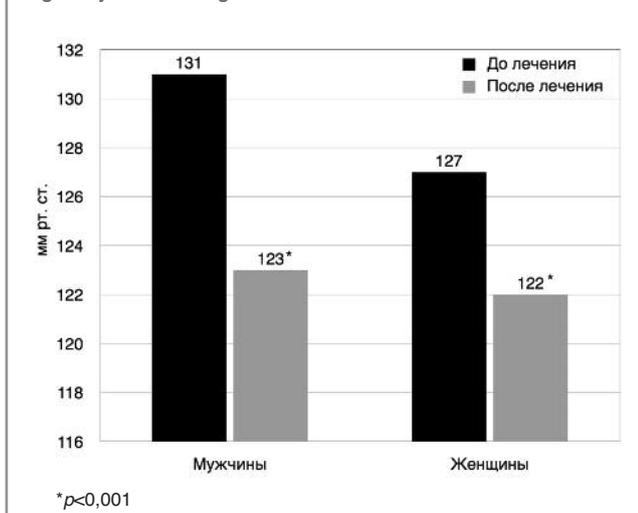
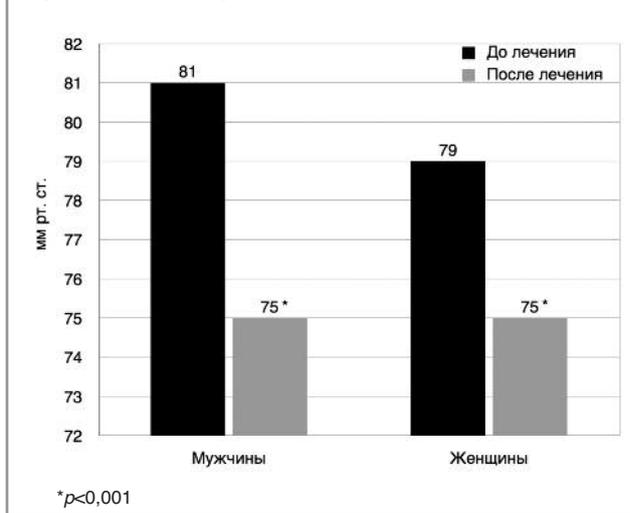


Рис. 2. Динамика ночного ДАД у мужчин и женщин.
Fig. 2. Dynamics of night DAP in men and women.



Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднее±стандартное отклонение, для признаков с отличным от нормального распределения – медиану и межквартильный размах (25 и 75-й процентиля). Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U-критерию Манна–Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 40 (43,5%) женщин и 52 (56,5%) мужчины, возраст которых составил $56,2 \pm 4,3$ года, длительность АГ – $11,8 \pm 3,7$ года.

АГ 2-й степени имела у 22 (24%), 3-й степени – у 70 (76%), ИБС – у 57 (62%), метаболический синдром – у 69 (75%), СД 2-го типа – у 43 (47%), дислипидемия – у 55 (60%), ожирение – у 59 (64%) пациентов. Регулярно курили 43 (47%) пациента.

Исходное офисное САД составило $171,6 \pm 3,6$ мм рт. ст., ДАД – $101,3 \pm 4,1$ мм рт. ст. частота сердечных сокращений (ЧСС) – $67,6 \pm 4,4$ уд/мин. В табл. 1 представлена характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование.

На фоне 12-недельной АГТ фиксированной комбинацией (амлодипин/индапамид/периндоприл) САД снизилось на 40 мм рт. ст., ДАД – на 20,6 мм рт. ст. Целевые значения

Таблица 3. Показатели СМАД у мужчин и женщин на фоне лечения
Table 3. Indicators of daily blood pressure monitoring (DBPM) in men and women during treatment

Показатель	Мужчины (n=52)			Женщины (n=40)		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
Суточное САД, мм рт. ст.	149±6,1	132±5,8	<0,001	146±1,8	132±2,4	<0,001
Суточное ДАД, мм рт. ст.	90±3,7	82±2,8	<0,001	88±1,2	82±1,4	<0,001
Суточное ПАД, мм рт. ст.	59±2,5	50±4	<0,001	58±1,0	49,5±1,5	<0,001
Суточная вариабельность САД, мм рт. ст.	18,1±1,9	11,2±1,6	<0,001	17,7±0,8	11,3±1,9	<0,001
Суточная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12,3±1,7	9,3±1,3	<0,001	11,5±1,1	9,4±1,1	<0,001
Среднедневное САД, мм рт. ст.	155±5,7	136±5,9	<0,001	153±2,0	136±3,4	<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	93±3,9	85±2,4	<0,001	91±1,2	85±1,5	<0,001
Средненочное САД, мм рт. ст.	131±8,7	123±9,1	<0,001	127±1,1	122±2,1	<0,001
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	81±3,8	75±4,6	<0,001	79±1,5	75±1,2	<0,001

Таблица 4. Прогностические показатели СМАД на фоне проводимой терапии
Table 4. Prognostic indicators of DBPM during treatment

Показатель	Мужчины			Женщины		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
ВУП САД, мм рт. ст.	53±5,9	38±10,3	<0,001	52,8±5,9	37,9±10,3	<0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34,5±7,9	31,5±5,5	0,009	32,5±5	31,8±3,4	0,864
СУП САД, мм рт. ст.	11,9±4,2	5,5±3,6	0,005	28,4±1,3	13,9±6,5	<0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	19,3±4,0	14,9±1,7	0,917	12,1±3,3	11,1±1,7	0,820
Индекс времени САД, %	86±4,1	39,6±20,5	<0,001	85±4,9	37,6±10,9	<0,001
Индекс времени ДАД, %	72±8,5	48,6±2,1	<0,001	71,8±6,5	43,2±7,3	<0,001

Таблица 5. Лабораторные показатели мужчин и женщин с АГ исходно и через 12 нед лечения
Table 5. Laboratory indicators of men and women with AH initially and after 12 weeks of treatment

Показатель	Мужчины			Женщины		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
Мочевина, ммоль/л	5,5±1,1	5,47±1,01	0,862	6,1±1,5	5,8±1,4	0,006
Креатинин, мкмоль/л	91±15,5	94,3±13,1	0,121	84,3±18,3	84,9±16,9	0,536
Мочевая кислота, мкмоль/л	328,6±51,8	373,8±97,1	<0,001	364,8±86,8	380,8±75,9	0,006
Холестерин, ммоль/л	5,36±0,7	5,17±0,7	0,108	5,94±1,02	5,6±0,99	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,69±0,6	1,73±0,73	0,679	1,7±0,47	1,74±0,43	0,201
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,42	1,38±0,31	0,797	1,39±0,31	1,48±0,16	0,017
ЛПНП, ммоль/л	3,09±0,97	3,07±0,78	0,674	3,04±0,86	3,14±0,73	0,066
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,97	5,29±1,6	0,298	5,4±1,8	4,85±1,1	0,001
Натрий, ммоль/л	142±3,8	141,4±4,4	0,658	142,4±3,2	138,1±2,8	<0,001
Калий, ммоль/л	4,21±0,51	4,24±0,48	0,095	4,31±0,52	4,35±0,47	0,618

клинического АД достигнута у 89 из 92 (97%) пациентов: у 40 (100%) женщин и у 49 (94%) мужчин. Показатели офисного САД и ДАД у мужчин и женщин на фоне тройной АГТ представлены в табл. 2.

Применение тройной фиксированной комбинации способствовало снижению у мужчин и женщин следующих показателей СМАД: суточного САД и ДАД, суточной вариабельности САД и ДАД, дневного САД и ДАД, ночного САД и ДАД. У мужчин снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД. У женщин – величина утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД (табл. 3, 4).

На фоне проводимой терапии улучшились показатели ночного САД и ДАД как у мужчин (рис. 1), так и у женщин (рис. 2).

В процессе лечения и наблюдения за пациентами не было отмечено нежелательных побочных явлений как у мужчин, так и у женщин.

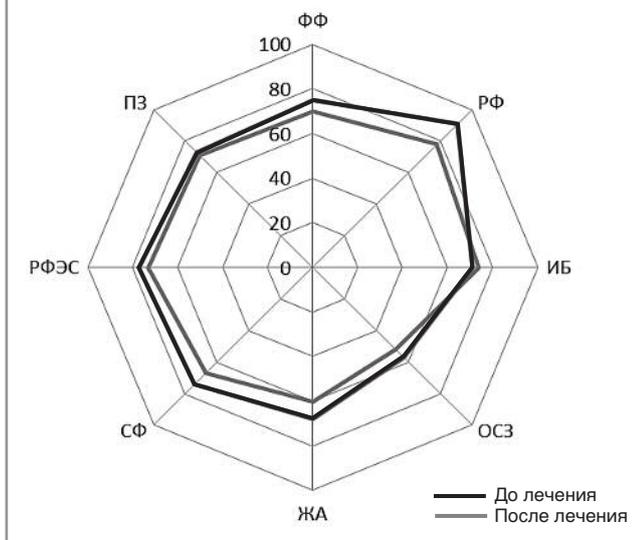
Лабораторные показатели пациентов с АГ исходно и через 12 нед лечения представлены в табл. 5.

Исходно ни у одного мужчины уровень мочевой кислоты не превышал значение более 420 мкмоль/л, в то время как у 50% женщин уровень мочевой кислоты превышал значение 360 мкмоль/л. В процессе лечения наблюдалось превышение этих показателей у 3 (5,8%) мужчин ($p=0,241$) и у 24 (60%) женщин ($p=0,500$).

Согласно опроснику MMSA-4 средний балл у мужчин исходно составил $1,8±0,98$, через 3 мес – $3,02±1,03$ ($p<0,001$), у женщин – исходно $1,6±0,74$, через 3 мес – $3,5±0,64$ балла ($p<0,001$), что свидетельствует об улучшении приверженности лечению как мужчин, так и женщин. Исходно привержены лечению были 3 (5,8%) мужчины и 4 (10%) женщины, через 3 мес лечения – 19 (37%) мужчин ($p=0,001$) и 22 (55%) женщины ($p<0,001$).

На фоне лечения тройной фиксированной комбинацией препаратов у мужчин отмечено улучшение физического компонента здоровья (физическое функционирование –

Рис. 3. Качество жизни у мужчин на фоне проводимой терапии.
Fig. 3. Quality of life in men during therapy.



ФФ) с $70 \pm 20,8$ до $75 \pm 20,6$ балла ($p < 0,001$), ролевого функционирования (РФ), обусловленного физическим состоянием, – с 78 ± 37 до $91 \pm 24,4$ балла ($p = 0,007$), снижение интенсивности боли (ИБ) – с $74 \pm 22,2$ до $70,9 \pm 20,6$ балла ($p = 0,784$), улучшение общего состояния здоровья (ОСЗ) – с $52 \pm 15,6$ до $57 \pm 15,6$ балла ($p = 0,394$), жизненной активности (ЖА) – с $59,5 \pm 12,3$ до $67,7 \pm 14,7$ балла ($p = 0,027$), социального функционирования (СФ) – с $66,7 \pm 22,3$ до $74,2 \pm 22,3$ балла ($p = 0,619$), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РФЭС), – с $73,2 \pm 42,9$ до $76,9 \pm 43,0$ балла ($p = 0,108$), состояния психического здоровья (ПЗ) – с $71 \pm 15,6$ до $72,9 \pm 14,5$ балла ($p = 0,637$); рис. 3.

У женщин отмечено улучшение ФФ с $51 \pm 25,4$ до $59 \pm 18,5$ балла ($p < 0,001$), РФ – с $45,2 \pm 36,2$ до $69,3 \pm 37,7$ балла ($p = 0,001$), снижение ИБ – с $58,2 \pm 20,7$ до $64,4 \pm 22,1$ балла ($p = 0,322$), улучшение ОСЗ – с $45,4 \pm 17,2$ до $50,2 \pm 19,9$ балла ($p = 0,153$), ЖА – с $51,6 \pm 16,1$ до $57,4 \pm 13,1$ балла ($p = 0,008$), СФ – с $54,8 \pm 19,5$ до $57,8 \pm 20,9$ балла ($p = 0,185$), РФЭС – с $49,6 \pm 43,7$ до $65 \pm 37,3$ балла ($p = 0,005$), ПЗ – с $62,4 \pm 17,7$ до $63,1 \pm 15,7$ балла ($p = 0,871$); рис. 4.

Отмечена большая степень приверженности лечению при наличии СД как у женщин ($p = 0,031$, $r = 0,34$), так и у мужчин ($p = 0,002$, $r = 0,43$).

Улучшению приверженности лечению у женщин в целом по группе способствовал регулярный прием препарата в одно и то же утреннее время ($p = 0,001$, $r = 0,88$), у мужчин – прием дозы препарата 5 мг + 1,25 мг + 4 мг ($p = 0,019$, $r = 0,32$).

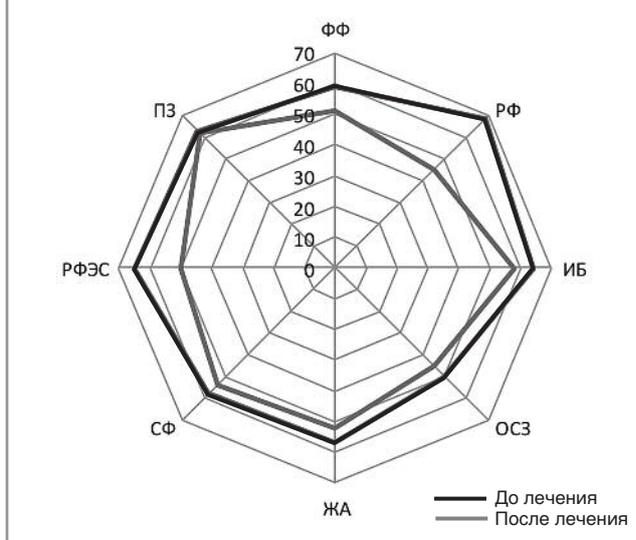
Повышение приверженности лечению коррелировало с улучшением суточной вариабельности ДАД как у женщин ($p = 0,026$, $r = 0,35$), так и у мужчин ($p = 0,028$, $r = -0,31$), и привело к улучшению качества жизни по показателю интенсивности боли ($p = 0,043$, $r = -0,38$) у женщин и изменению ВУП ДАД ($p = 0,005$, $r = -0,39$) – у мужчин.

Обсуждение

В мире у 1,4 млрд людей имеется АГ, из которых у менее чем 1/2 она не контролируется должным образом, что ассоциировано с высокой летальностью, достигая более 10 млн человек в год [9].

Эффективный контроль уровня АД позволяет достичь снижения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, риска развития осложнений и улучшения качества жизни пациентов. К сожалению, несмотря на определенные достижения в снижении смертности в нашей стране в последние годы, Россия остается в ряду стран с высоким уровнем смертности в Европе [10].

Рис. 4. Качество жизни у женщин на фоне проводимой терапии.
Fig. 4. Quality of life in women against the background of therapy.



Недавно представленные результаты С.А. Шальной и соавт. показали гендерные различия ассоциаций факторов риска с причинами смерти в когортах российских мужчин и женщин, обследованных в 1975–2001 гг. [11]. Анализ возрастной динамики рисков смерти на 1000 человеко-лет наблюдения свидетельствовал о том, что мужчины статистически значимо чаще умирали от ИБС, сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин, в то время как женщины – от инсульта. Обращал на себя внимание тот факт, что высокий уровень АД выступал в качестве фактора риска и смертности от ИБС, инсульта, сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин как у мужчин, так и у женщин. Выявленные гендерные различия и некоторые особенности ассоциаций факторов риска с причинами летальности свидетельствуют о необходимости гендерной профилактики и лечения многих жизнеугрожающих факторов риска и заболеваний, в частности АГ.

Одной из ведущих причин низкого уровня контроля АД является прием большинством пациентов антигипертензивных препаратов в виде монотерапии, хотя существуют доказательства в пользу того, что большинство пациентов с АГ должны принимать 2 и более препаратов для оптимального контроля АД.

Последние рекомендации, посвященные ведению пациентов с АГ, акцентируют внимание на необходимости комбинированной АГТ большинству пациентов, включая лиц с АГ 2–3-й степени, независимо от риска сердечно-сосудистых осложнений, с достижением целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов.

Ведущим подходом к лечению этой категории пациентов является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в одной таблетке (single-pill therapy), что может улучшить контроль АД без повышения риска развития нежелательных явлений и предотвратить миллионы смертей от инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений неконтролируемой АГ [12]. Сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретика и блокатора медленных кальциевых каналов является предпочтительным и безопасным у многих пациентов [13]. К тому же в лечении больных с АГ необходимо не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной и важной целью лечения. При этом выбор антигипертензивного препарата в любой клинической ситуации должен быть обусловлен его высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью, особенно на фоне сопутствующих заболеваний.

Наше исследование было посвящено изучению антигипертензивной эффективности и приверженности лечению фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ, средний возраст которых составил 56,2 года, длительность АГ – 11,8 года. В основном это были пациенты с АГ 3-й степени (76%), исходным офисным уровнем САД $171,6 \pm 3,6$ мм рт. ст., ДАД – $101,3 \pm 4,1$ мм рт. ст., ЧСС – $67,6 \pm 4,4$ уд/мин. У большинства пациентов имелись ИБС (62%), метаболический синдром (75%), СД 2-го типа (47%), дислипидемия (60%), ожирение (64%). Практически 1/2 пациентов курили. Мужчины и женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, уровню образования, длительности АГ, факторам риска, сопутствующей патологии, офисным показателям АД и ЧСС.

На фоне терапии фиксированной комбинацией антигипертензивных препаратов наблюдалось статистически значимое снижение уровня САД, ДАД и ЧСС, при этом целевые значения были достигнуты у 100% женщин и у 94% мужчин. Сравнимая эффективность фиксированной и свободной комбинированной терапии, M. Bronsert и соавт. показали более выраженный антигипертензивный эффект при приеме фиксированной комбинации в плане снижения САД ($-5,3$ мм рт. ст.; 95% ДИ от $-6,5$ до $-4,1$) и ДАД ($-4,1$ мм рт. ст. 95% ДИ: от $-4,8$ до $-3,4$) по сравнению со свободной комбинацией препаратов [14].

Применение тройной фиксированной комбинации способствовало снижению у мужчин и женщин суточного, дневного, ночного уровня САД и ДАД, суточной вариабельности САД и ДАД. У мужчин снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД. У женщин – величина утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД. Обращает на себя внимание и снижение ночного АД как независимого фактора риска неблагоприятных исходов [15].

Хорошо известен факт, что ночное снижение АД сопряжено с изменением барорецепторной чувствительности. Помимо этого, недостаточное его снижение нередко обусловлено рядом других факторов: вегетативной дисфункцией, влиянием эпизодов обструктивного апноэ во сне, что нередко наблюдается у пациентов с АГ и особенно ожирением [16]. Кроме того, метаболические расстройства также вносят свой вклад в изменение ночного снижения АД, тем более что в нашем исследовании 62% мужчин и 68% женщин имели ожирение, 73% мужчин и 78% женщин – метаболический синдром, 54% мужчин и 38% женщин курили.

В некоторой степени выраженный антигипертензивный эффект фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ можно объяснить повышением приверженности лечению.

В докладе Всемирной организации здравоохранения «Приверженность длительной терапии, доказательство действенности», опубликованном в 2003 г. [17], приверженность лечению рассматривается как «степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении регулярности приема препарата, его дозы и интервала между приемами, а повышение эффективности мероприятий, направленных на улучшение приверженности лечению, может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование каких-либо отдельных медицинских процедур». Приверженность лечению является наиболее важным компонентом многих терапевтических программ, а ее отсутствие в последние годы расценивается как независимый фактор риска госпитализаций и неблагоприятного прогноза [18].

Целью ретроспективного анализа, проведенного A. Vaggarly и соавт. [19], явилась оценка степени удержания на комбинированной АГТ (диуретики, β -адреноблокаторы,

ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов) 4544 пациентов (66% женщин) с впервые диагностированной АГ. Удержание на терапии (продолжительность времени, в течение которого пациент продолжает принимать препарат) и расчетный процент времени приема препаратов пациентом оценивали на протяжении 6 и 12 мес. Исходно 33% пациентов получали монотерапию, 11% – 2 и более лекарственных препарата, 8% – фиксированные комбинации, 48% – не лечились. Спустя 1 год 62% пациентов не принимали лекарственных препаратов. Удержание на терапии колебалось от 26 до 42% к 6-му месяцу и от 14 до 28% – к 12-му месяцу лечения. Пропорция лиц, приверженных лечению (расчетный показатель 80% и выше), колебалась от 43 до 60% к 6-му месяцу лечения и от 25 до 42% – к 12-му месяцу лечения. Интересно, что полученные в исследовании данные соответствуют результатам B. Bloom [20], который еще в 1998 г. свидетельствовал о приверженности терапии практически 1/2 пациентов с АГ. Помимо этого, среди пациентов, которые лечились, 1/2 прекратила лечение уже через 1 год. Эти результаты и данные других исследователей иллюстрируют необходимость усиления мер по повышению приверженности лечению за счет как образовательных мероприятий, направленных на повышение информированности пациентов о необходимости лечения, так и более широкого применения фиксированных комбинаций.

АГ представляет собой многофакторное заболевание, а сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, дополняя друг друга, позволяет оптимально влиять на разные патогенетические механизмы. Комбинация препаратов с разным механизмом действия обеспечивает не только снижение АД до целевого уровня, но и положительно влияет на метаболические процессы, органопротекцию и коррекцию модифицируемых факторов риска. Кроме того, рациональный подбор компонентов создаст предпосылки для назначения препарата один раз в сутки, что имеет принципиальное значение для повышения приверженности лечению.

В процессе наблюдения за пациентами нами отмечено улучшение приверженности как у мужчин ($p < 0,001$), так и у женщин ($p < 0,001$): если исходно привержены лечению были 5,8% мужчины и 10% женщин, то через 3 мес лечения – 37% мужчин ($p = 0,001$) и 55% женщин ($p < 0,001$). Мы отметили, что при наличии СД приверженность лечению была выше и у мужчин, и у женщин. Однако регулярный утренний прием препарата у женщин и прием исходной дозы у мужчин коррелировал с улучшением приверженности лечению, что приводило к улучшению суточной вариабельности ДАД и качества жизни.

Интерес к оценке качества жизни пациентов с АГ сохраняется на достаточно высоком уровне, поскольку комплексная оценка позволяет изучить как тяжесть клинического состояния, так и эффективность терапии более прицельно. Для достижения положительного эффекта АГТ важно достигнуть приверженности пациента лечению, которая повышается не только при улучшении клинических симптомов заболевания и нормализации уровня АД, но и при улучшении качества жизни. Качество жизни – это интегральный показатель, который определяется многими факторами: возрастом, сопутствующей патологией, профессией, уровнем образования, наличием семьи. Правильно подобранная эффективная АГТ позволяет существенно улучшить приверженность лечению и качество жизни пациентов.

Лечение тройной фиксированной комбинацией препаратов приводило к статистически значимому улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие качества жизни у женщин (физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам), в то время как у муж-

чин прием этой комбинации благоприятно воздействовал лишь на физическое самочувствие. Положительное влияние данной комбинации препаратов на психологическую сферу у женщин, возможно, связано с влиянием ИАПФ на активность ангиотензина II и опиоидных пептидов (β -эндорфинов) в центральной нервной системе и на центральную катехоламинергическую функцию. Улучшение физического компонента (как у мужчин, так и у женщин) можно объяснить нормализацией исходно повышенного АД, тем более что при АГ в наибольшей степени страдает именно физический компонент здоровья и возникают ограничения для выполнения повседневной работы.

Следует отметить, что в исследовании БОЛЕРО минимально значимое повышение качества жизни отметили более 1/2 больных с АГ, причем этот результат был достигнут у 54% женщин и у 49% мужчин ($p=0,033$). Минимально значимое улучшение качества жизни чаще наблюдалось у лиц более молодого и среднего возраста при нормальном индексе массы тела. Кроме того, у женщин, но не у мужчин, улучшение качества жизни отмечалось при более выраженном снижении ЧСС; применении в комплексной терапии блокаторов медленных кальциевых каналов; отсутствии ИБС в анамнезе; исходно низкой физической активности [21].

Поскольку показано предпочтение приема фиксированных над свободными комбинациями антигипертензивных препаратов во многих отдельных исследованиях, недавний систематический обзор публикаций в системах PubMed, Web of Science, Cochrane databases подтвердил эти данные. Проанализирован 301 абстракт, 26 исследований и 2 метаанализа, из которых 12 исследований были включены в текущий метаанализ и 3 исследования – в краткий обзор. Фиксированная комбинированная терапия способствовала статистически значимому повышению приверженности лечению и ее сохранению по сравнению со свободными комбинациями препаратов (отношение шансов 1,47, 95% ДИ 1,23–1,74; $p<0,001$). К тому же было показано, что высокая приверженность лечению приводила к снижению риска сердечно-сосудистых событий и была сопряжена с удобством и простотой применения, титрацией дозы и соблюдением режима приема [22].

Аналогичные данные получены в исследовании N. Kupaгаи и соавт., согласно которым лучшее снижение уровня АД, по данным СМАД, было достигнуто при приеме фиксированной, а не свободной комбинации препаратов, что сопровождалось повышением приверженности лечению ($p<0,01$) [23].

Одной из задач нашего исследования была оценка безопасности назначаемого препарата. В результате приема фиксированной комбинации у больных, находившихся под нашим наблюдением, не отмечено выраженных побочных эффектов, включая сухой кашель, типичный для ИАПФ, и периферические отеки, а также негативных изменений самочувствия как у мужчин, так и у женщин. Возможно, это обусловлено тем, что пациенты не идентифицировали побочные эффекты терапии и действительно хорошо переносили назначенное лечение. Также немаловажным фактором является блокада контррегуляторных механизмов: назначение фиксированной комбинации препаратов разных классов может компенсировать их побочные эффекты, в частности, уменьшить выраженность периферических отеков, возникающих вторично на фоне приема блокаторов медленных кальциевых каналов.

Наши данные согласуются с данными других исследователей, согласно которым у небольшого числа пациентов отмечены нежелательные явления. В международное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование были рандомизированы 148 пациентов в возрасте 18 лет и старше с неконтролируемой АГ: 75 пациентов вошли в группу приема периндоприла 5 мг/инда-

памида 1,25 мг/амлодипина 5 мг и 73 – в группу приема периндоприла 5 мг/индапамида 1,25 мг + амлодипина 5 мг. Средний возраст пациентов составил 56 лет, 44% из них были в возрасте 60 лет и старше, 53% – женщины. Длительность АГ составила 99 (2–471) мес, семейный анамнез АГ имелся у 70% пациентов, курили 18% пациентов. Завершили исследование 134 пациента: 70 – в группе приема тройной фиксированной комбинации, 64 – тройной свободной комбинации. Длительность лечения составила 82,2 \pm 13,8 дня, при этом у всех пациентов была отмечена хорошая приверженность лечению (97,6 \pm 6,4%) и контроль АД. Безопасность лечения оценивалась у всех пациентов на протяжении исследования. Нежелательные явления зафиксированы у 18,7% пациентов 1-й группы и у 21,9% – 2-й группы. Наиболее частые нежелательные явления в 1-й группе были гипокалиемия (2,7%) и назофарингит (2,7%), во 2-й – гиперурикемия, гиперкалиемия и повышение уровня мочевины (по 2,7% на каждый случай). Сообщений о кашле или периферических отеках зарегистрировано не было. Таким образом, вероятность развития нежелательных явлений была крайне низкой, и лишь по одному человеку из каждой группы пришлось завершить исследование по этой причине [24].

В нашем исследовании трехкомпонентная фиксированная комбинация (амлодипин/индапамид/периндоприл) показала метаболическую нейтральность, не оказывая выраженного изменения липидного профиля и глюкозы у мужчин, но приводя к улучшению этих показателей у женщин. Однако наблюдалось статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови как у мужчин, так и у женщин. Хотя у мужчин превышение этого показателя на фоне лечения не достигло 420 мкмоль/л, в отличие от женщин, у которых этот показатель превысил 360 мкмоль/л. Несмотря на эти лабораторные изменения, клинически выраженные приступы подагры в процессе наблюдения за пациентами зафиксированы не были.

Изменение уровня мочевой кислоты у этой категории пациентов вполне закономерно, поскольку к гиперурикемии ведет любое нарушение метаболизма мочевой кислоты: повышение ее синтеза; нарушение экскреции почками или сочетание этих двух процессов. В большинстве случаев, в частности при АГ, ИБС, избыточной массе тела, повышение уровня мочевой кислоты обусловлено уменьшением урикозурической функции почек. Ряд лекарственных препаратов, таких как тиазидные диуретики, могут также вызывать изменение уровня мочевой кислоты в крови. В возникновении гиперурикемии, гиперлипидемии, ожирения невозможно отрицать и влияния внешней среды, характера пищевого рациона, фармакологических назначений, что имеет важное значение при коррекции лечения. К тому же многолетние исследования подтверждают, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, сопутствующей ИБС и неконтролируемой АГ, чем в группе здоровых лиц [25].

Заключение

Применение фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД на фоне 12-недельной терапии у 97% пациентов (у 100% женщин и у 94% мужчин) при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. В нашем исследовании продемонстрирована способность комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла повышать приверженность лечению мужчин и женщин с неконтролируемой АГ и улучшать показатели, охватывающие практически все составляющие качества жизни у женщин (физическое самочувствие, работоспособность,

психологические способности, способность к социальным контактам), и физическое самочувствие – у мужчин, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве препарата выбора при неконтролируемой АГ как у мужчин, так и у женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В. и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 15–24. [Samorodskaja I.V., Andreev E.M., Zarat'iants O.V. i dr. Pokazateli smertnosti naselenija starshe 50 let ot tserebrovaskuliarnykh boleznei za 15-letnij period v Rossii i SShA. *Nevrologia, neiropsikhiatritia, psichosomatika*. 2017; 9 (2): 15–24 (in Russian).]
- Shah R, Wilkins E, Nichols M et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J* 2019; 40: 755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy378.
- Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективности контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019; 59 (1S): 34–42. DOI: 10.18087/cardio.2445 [Badin Ju.V., Fomin I.V., Belenkov Ju.N. i dr. EPOKHA-AG 1998–2017 gg.: dinamika rasprostranennosti, informirovannosti ob arterial'noi gipertonii, okhvate terapiiei i effektivnogo kontrolya arterial'nogo davleniia v Evropeiskoi chasti RF. *Kardiologija*. 2019; 59 (1S): 34–42. DOI: 10.18087/cardio.2445 (in Russian).]
- Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: Eur Heart Network, 2017.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104.
- https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24 (1): 67–74.
- 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.
- Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин в 2000–2016 гг. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (1): 77–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83 [Shal'nova S.A., Drapkina O.M. Trendy smertnosti ot boleznei sistemy krovoobrashcheniia i zlo-kachestvennykh novoobrazovanii u rossiiskikh muzhchin i zhenshchin v 2000–2016 gg. *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2019; 15 (1): 77–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83 (in Russian).]
- Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977–2001 гг. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (1): 4–16. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16 (in Russian).]
- Kishore S, Salam A, Rodgers A et al. Fixed-dose combinations for hypertension. *Lancet* 2018; 392: 819–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31814-2
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Authors/Task Force Members. 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.
- Bronsert M, Henderson W, Valuck R et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. *J Am Board Fam Med* 2013; 26: 529–38.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359–66.
- Ernst G, Bosio M, Salvado A. c Difference between apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI): proportional increase associated with degree of obesity. *Sleep Breath* 2016; 4 (20): 1175–83.
- Sabaté E. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
- Shin S, Song H, Oh S et al. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2013; 36 (11): 1000–5.
- Baggarly A, Kemp R, Wang X, Magoun A. Factors associated with medication adherence and persistence of treatment for hypertension in a Medicaid population. *Res Soc Administrative Pharm* 2014; 10: e99–e112.
- Bloom B. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 671–81.
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективность лечения артериальной гипертензии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО. *Проблемы женского здоровья* 2008; 3 (4): 5–13. [Glezer M.G., Saigitov R.T. Effektivnost' lecheniia arterial'noi gipertonii indapamidom zamedlenno-go vysvobozhdeniia u muzhchin i zhenshchin v zavisimosti ot nalichiiia sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Rezultaty programmy BOLERO. Problemy zhenskogo zdorov'ia* 2008; 3 (4): 5–13. (in Russian).]
- Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2018; 14 (5): 1125–36. DOI: 10.5114/aoms.2018.77561
- Kumagai N, Onishi K, Hoshino K et al. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35: 355–60.
- Nedogoda S, Stojanov V. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Cardiol Ther* 2017; 6 (1): 91–104. DOI: 10.1007/s40119-017-0085-7
- Landolfo M, Borghi C. Hyperuricaemia and vascular risk: the debate continues. *Curr Opin Cardiol* 2019; Mar 28. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000626

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНММУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Орлов Денис Александрович – аспирант каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНММУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-8880>

Свиридова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНММУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-1507>

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Denis A. Orlov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-8880>

Irina V. Sviridova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-1507>

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

А.А. Кириченко[✉], Е.Ю. Эбзеева

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Аннотация

Развитие симптоматики сосудистого заболевания существенно повышает риск атеротромботических осложнений. Несмотря на появление новых антиагрегантов, для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ацетилсалициловая кислота (АСК) остается базовым антиагрегантом. При вторичной профилактике польза низких (75–100 мг) и средних (150–325 мг) доз АСК убедительно доказана. Сравнение антиагрегантной эффективности низких доз разных форм АСК показало, что кишечнорастворимое покрытие замедляет высвобождение и абсорбцию АСК. В отличие от обычной АСК, после первой дозы кишечнорастворимой формы степень ацетилирования циклооксигеназы-1 не достигает максимального значения. Однако при повторном ежедневном приеме ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы кумулирует и приводит к достаточному угнетению ее активности и ингибированию функции тромбоцитов к 6-му дню. Проблемой длительного использования АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий являются увеличение частоты гастроинтоксических побочных явлений и повышение риска больших кровотечений. Большинство проведенных исследований не выявили достоверного снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении специальных форм АСК. Основную роль в развитии токсического действия АСК на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта отводят системным механизмам.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, вторичная профилактика, атеротромбоз.

Для цитирования: Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454

Review

Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications

Andrei A. Kirichenko[✉], E.Iu. Ebzeeva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

The development of symptoms of vascular disease significantly increases the risk of atherothrombotic complications. Despite the emergence of new antiplatelet drugs, for patients with cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid (ASA) remains the basic antiplatelet agent. With secondary prophylaxis, the benefits of low (75–100 mg) and medium (150–325 mg) doses of ASA have been convincingly proven. A comparison of the antiplatelet efficacy of low doses of different forms of ASA showed that the enteric coating slows the release and absorption of ASA. Unlike conventional ASA, after the first dose of the enteric form, the degree of acetylation of cyclooxygenase-1 does not reach the maximum value. However, upon repeated daily intake, the acetylation of platelet cyclooxygenase cumulates and leads to a sufficient inhibition of its activity and inhibition of platelet function by the 6th day. The problem of prolonged use of ASA for the prevention of cardiovascular events is an increase in the frequency of gastrotoxic side effects and an increased risk of major bleeding. Most of the studies conducted did not reveal a significant reduction in the risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract when using special forms of ASA. The main role in the development of the toxic effect of ASA on the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract is assigned to systemic mechanisms.

Key words: acetylsalicylic acid, secondary prophylaxis, atherothrombosis.

For citation: Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Iu. Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454

Из 56,9 млн случаев смерти во всем мире в 2016 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт унесли больше всего человеческих жизней – в общей сложности 15,2 млн. Эти заболевания остаются ведущими причинами смерти в мире [1].

Несмотря на то, что хорошо известна польза первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чаще всего лечение начинают только при манифестации стенокардии, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или нарушения мозгового кровообращения. У лиц с подтвержденными ССЗ считается ненужным проводить оценку риска по шкале SCORE. Такие больные автоматически относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и требуют интенсивных профилактических мероприятий [2]. Это связано с тем, что первый эпизод сосудистого заболевания существенно повышает риск повторных сосудистых инцидентов [3]. Так, перенесенный ИМ в 5–7 раз повышает риск повторного ИМ и в 3–4 раза – риск нарушения мозгового кровообращения. У пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, в 9 раз выше риск повторного ишемического инсульта и в 3 раза выше риск развития ИМ. У лиц с атеросклерозом терминального отдела аорты и артерий

ног, страдающих перемежающейся хромотой, основными причинами смерти являются ИМ и инсульт, риск развития которых выше в 4 раза.

Различия в течении атеросклеротических сосудистых заболеваний и повышенный риск развития повторных сосудистых катастроф во многом объясняются состоянием стенок артериальных сосудов и системностью поражения. Доброкачественное течение ССЗ обычно ассоциируется со стабильным состоянием атеросклеротических бляшек. Стабильные бляшки характеризуются наличием хорошо выраженной плотной фиброзной покрышки, без ее истончения на всем протяжении бляшки, небольшим атероматозным ядром и малым количеством клеточных элементов – моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов [4]. Стабильность клинического состояния больного не означает стабильности лежащего в основе патологического процесса: острые события (развитие нестабильной стенокардии, ИМ, внезапной смерти, инсульта) в большинстве случаев обусловлены внезапным разрывом атероматозной бляшки, образованием трещины или эрозии на ее поверхности и образованием тромба. Атеротромбоз развивается, как правило, при наличии нестабильных бляшек. Под уязвимой нестабильной атеросклеротической бляшкой

(vulnerable unstable plaque) принято понимать бляшку, в которой с большой вероятностью может образоваться тромбогенный участок. Нестабильная бляшка или бляшка со склонностью к изъязвлению и разрыву имеет покрышку менее 65 мкм с инфильтрацией ее клетками воспаления (макрофагами и Т-лимфоцитами), крупное липидное ядро относительно ко всей площади бляшки более 40%. Вокруг ядра наблюдаются повышенная неоваскуляризация и большое количество пенных клеток. Выделяют несколько гистологических типов уязвимых нестабильных бляшек: фиброатерому с тонкой фиброзной покрышкой (липидный тип), бляшки с повышенным содержанием протеогликана или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу (воспалительно-эрозивный тип) и бляшки с некрозом/кальцинозом (дистрофически-некротический тип) [4].

При эрозии поверхности атеросклеротических бляшек или их разрыве в артериях формируются белые клеточные тромбы. Структурной основой белых тромбов являются агрегаты тромбоцитов, скапливающиеся у мест деструкции внутренней оболочки кровеносного сосуда [5]. Поэтому основная роль в профилактике атеротромбоза отводится применению препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов.

Препаратом 1-й линии во вторичной профилактике ССО остается ацетилсалициловая кислота (АСК). Ее фармакологическое действие на сердечно-сосудистую систему связано преимущественно с ацетилированием молекулярных мишеней: циклооксигеназы-1 в тромбоцитах (ингибирование агрегации тромбоцитов, подавление высвобождения провоспалительных медиаторов и митогенов), циклооксигеназы-2 («аспирининдуцированный» липоксин – играет ключевую роль в разрешении воспаления и регенерации тканей, стимулирует NO-синтазу в тромбоцитах и эндотелии, что ведет к усилению выработки оксида азота, ингибирует образование реактивных форм кислорода) [6, 7].

Эффективность АСК в снижении сосудистой смерти и несмертельных сосудистых осложнений считается убедительно доказанной [8–11].

По данным метаанализа результатов 287 рандомизированных клинических исследований, охвативших 135 тыс. пациентов, прием АСК снижает риск серьезных ССО на 33% после перенесенного ИМ; на 27% – после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки; на 23% – у пациентов с высоким риском тромбоза. Применение высоких доз АСК (500–1500 мг) не имело преимуществ в терапевтической эффективности по сравнению со средними (160–325 мг) и низкими (75–100 мг) дозами и довольно часто сопровождалось побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12].

При анализе 16 исследований длительного применения АСК в дозах 50–1500 мг/сут для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [13] отмечено, что терапия АСК способствовала значительному снижению риска серьезных сердечно-сосудистых событий, включая сосудистую смерть, нефатальный инсульт и ИМ у мужчин и женщин в одинаковой степени, а доза АСК 75–100 мг была такой же эффективной, как и более высокие дозы, но в острых ситуациях была необходима начальная нагрузочная доза как минимум 150 мг.

Несмотря на множество исследований, доказавших эффективность АСК при вторичной профилактике ССО, вопрос ее оптимальной дозы остается открытым. Возможно, исследование ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness), в котором планируется сравнить эффективность доз 81 и 325 мг АСК у 20 тыс. больных с ИБС, сможет поставить точку в многолетней дискуссии [14].

В настоящее время целесообразность назначения АСК для вторичной профилактики не вызывает сомнения, и в руководствах Европейского общества кардиологов [15]

АСК рассматривается как базовый антитромбоцитарный препарат в дозе 75–100 мг/сут:

- при остром коронарном синдроме и стентировании;
- после аортокоронарного шунтирования;
- при стабильной ИБС;
- некардиоэмболическом инсульте или транзиторной ишемической атаке;
- стенозе сонных артерий, атеросклерозе вертебральных артерий.

АСК остается препаратом 1-й линии для профилактики ССО и у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей [11].

При длительной терапии АСК в антитромбоцитарных дозах наиболее значимы два типа побочных эффектов – желудочно-кишечная токсичность и кровотечения. Наиболее частое нежелательное явление – гастротоксичность в виде различных жалоб (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии). Эти жалобы могут появляться у 15–25% больных и в 5–10% случаев стать причиной отмены препарата [16, 17]. Более опасным осложнением при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение, развивающееся при приеме низких доз у 2–3% пациентов [18]. У лиц с очень низким риском развития тромботической окклюзии (менее 1% в год) небольшая величина абсолютной пользы от применения АСК может быть сведена к нулю из-за повышенного риска геморрагических осложнений. Чтобы уменьшить раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и избавиться от побочных эффектов АСК, были созданы формы АСК, имевшие защитную кишечнорастворимую оболочку (например, препарат Тромбо АСС), а также буферные формы АСК, растворимые и др.

Однако результаты исследований безопасности разных лекарственных форм АСК оказались противоречивы в отношении субъективной переносимости препаратов. Часть исследователей указывают на отсутствие существенных отличий или лучшую переносимость буферных форм [19–21]. Другие дают заключение, что кишечнорастворимая АСК представляет более безопасную альтернативу буферной АСК [22]. В 5 рандомизированных исследованиях по данным эндоскопии кишечнорастворимая форма АСК вызывала значительно меньше поражений слизистой желудка, чем обычная АСК [23]. В исследовании MAGIC (Management of Aspirin-induced Gastro-Intestinal Complications), включавшем 1454 пациента высокого сердечно-сосудистого риска, по данным эндоскопии, риск развития эрозий желудка при приеме кишечнорастворимой АСК был достоверно ниже, чем при применении буферной АСК [24].

Большинство проведенных исследований не выявили достоверного снижения риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении специальных форм АСК для вторичной профилактики ССО [25–28].

Неоднозначность результатов отчасти может быть обусловлена механизмом повреждения слизистой. Развитие осложнений при приеме АСК опосредуется двумя механизмами – прямым (местным) и непрямым (системным) [29–31]. Основную роль в развитии токсического действия АСК на слизистую верхних отделов ЖКТ в настоящее время отводят системным механизмам. Ингибирование циклооксигеназной активности приводит к снижению синтеза гастропротективных простагландинов и, вследствие этого, к уменьшению продукции бикарбонатов и слизи желудочным эпителием, нарушению кровотока в слизистой, снижению пролиферации эпителиальных клеток. В результате слизистая оболочка желудка становится менее устойчивой к повреждающим воздействиям.

Фактором, способным существенно повлиять на получаемые результаты, является взаимодействие препарата с пищей, что не учитывалось в подавляющем большинстве исследований. В исследовании W. Guo и соавт. [32] выявле-

но, что при приеме кишечнорастворимой АСК за 30 мин до еды или перед сном частота побочных явлений была минимальной, а при его назначении во время или после еды частота желудочно-кишечных побочных явлений значительно возросла. Предполагается, что из-за увеличения pH в желудке во время и после приема пищи высвобождение АСК начинается еще в желудке.

Необходимо также учитывать широкую распространенность в общей популяции эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ, часто протекающих бессимптомно, так как прием АСК может спровоцировать их клиническое проявление (диспепсические явления, желудочно-кишечное кровотечение). Больше кровотечений из уже существующих повреждений слизистой будет вызывать не только АСК, но и любой другой антиагрегантный препарат [33]. Поэтому при назначении длительной терапии АСК необходимо учитывать часто встречающиеся в общей популяции факторы, увеличивающие риск кровотечений [34–37]:

- возраст старше 65 лет;
- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- инфицирование *Helicobacter pylori*;
- употребление алкоголя;
- одновременное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, других антиагрегантных препаратов, антикоагулянтов.

Для уменьшения частоты развития желудочно-кишечных кровотечений при применении АСК пациентам с высоким риском кровотечений рекомендуется одновременное назначение ингибиторов протонной помпы, а пациентам с язвенным анамнезом – и эрадикация *Helicobacter pylori* [29].

Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности низких доз разных форм АСК показала, что кишечнорастворимое покрытие влияет на фармакокинетику АСК, снижая ее биодоступность вследствие более медленного высвобождения, абсорбции в меньших концентрациях и в течение более длительного периода времени [16]. В связи с этим в ряде исследований антиагрегантная эффективность кишечнорастворимой формы АСК оценивалась как низкая [38–40].

Исследование Р. Patrignani и соавт. [41] динамики ацетилирования циклооксигеназы в 1-ю неделю приема препарата показало замедленное начало действия кишечнорастворимой АСК. В отличие от обычной АСК, при приеме которой максимальный антиагрегантный эффект развивается после однократного приема [42], после 1-й дозы кишечнорастворимой формы степень ацетилирования циклооксигеназы-1 не достигала максимального значения. Однако при повторном ежедневном приеме произошло кумулятивное ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы. Максимальный эффект был достигнут к 6-му дню приема. Таким образом, ежедневный повторный прием кишечнорастворимой формы АСК в низких дозах приводит к достаточному угнетению активности тромбоцитарной циклооксигеназы, что сопровождается значительным ингибированием функции тромбоцитов [41]. Для достижения антиагрегантного эффекта, сопоставимого с действием обычной АСК, кишечнорастворимую АСК в первые дни следует назначать в большей дозе.

Данные лабораторных исследований подтверждаются и клиническими результатами. В исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) у больных с острым ИМ применение кишечнорастворимой АСК в дозе 162,5 мг/сут (первая таблетка разжевывалась для более быстрого наступления антиагрегантного эффекта) привело к снижению риска нефатальных инфаркта и инсульта на 50%, а сердечно-сосудистой смерти – на 23% [43], что явилось основанием для официальной рекомендации применения АСК в терапии острого коронарного синдрома [44].

Заключение

Подавление агрегации тромбоцитов АСК оказывает протективное действие на сердечно-сосудистую систему, снижая частоту повторных ССО. Несмотря на появление новых антиагрегантных препаратов, для пациентов с ССЗ АСК остается базовым антиагрегантом. Уточнение оптимальной дозы продолжается.

Как и при применении других антиагрегантных препаратов, основной проблемой длительного использования АСК для профилактики ССО является повышение риска кровотечений. Большинство проведенных исследований не выявило достоверного снижения риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении специальных форм АСК. Это связывают не только с местным раздражающим действием АСК, но и с большой ролью системных механизмов: уменьшение продукции бикарбонатов и слизи желудочным эпителием, нарушение кровотока в слизистой, – снижающих устойчивость слизистой верхних отделов ЖКТ к повреждающим воздействиям. Пациентам с высоким риском кровотечений рекомендуется одновременно с АСК назначать ингибиторы протонной помпы, а пациентам с язвенным анамнезом – и эрадикация *Helicobacter pylori*.

Сравнение антиагрегантной эффективности низких доз разных форм АСК показало, что кишечнорастворимое покрытие замедляет высвобождение и абсорбцию АСК. В отличие от обычной АСК, после 1-й дозы кишечнорастворимой формы степень ацетилирования циклооксигеназы-1 не достигает максимального значения. Однако при повторном ежедневном приеме ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы кумулирует и приводит к достаточному угнетению ее активности к 6-му дню, что сопровождается значительным снижением агрегационной способности тромбоцитов.

При вторичной профилактике польза низких доз АСК существенно превышает риск кровотечений. В настоящее время АСК рассматривается как базовый антиагрегантный препарат в дозе 75–100 мг/сут при ИБС, некардиоэмболическом инсульте или транзиторной ишемической атаке, стенозе сонных артерий, атеросклерозе вертебральных артерий, у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. 10 ведущих причин смерти в мире. The World Health Report 24 May 2018. [10 vedushchikh prichin smerti v mire. The World Health Report 24 May 2018 (in Russian).]
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC-BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
4. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 5 (103): 88–95. [Ragino Yu.I., Volkov A.M., Chernyavskii A.M. Stadii razvitiia ateroskleroticheskogo ochaga i tipy nestabil'nykh blyashek – patofiziologicheskai i gistologicheskai kharakteristika. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2013; 5 (103): 88–95 (in Russian).]
5. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных. *Бюллетень СО РАМН.* 2006; 2 (120): 132–8. [Barkagan Z.S., Kostuchenko G.I. Metabolicheski-vospalitel'naiia konseptsiia aterotromboza i novye podkhody k terapii bol'nykh. *Biulleten' SO RAMN.* 2006; 2 (120): 132–8 (in Russian).]

6. Schrör K, Rauch BH. Aspirin and lipid mediators in the cardiovascular system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 121 (A): 17–23.
7. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510 (7503): 92–101.
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–60.
10. Welsh RC, Roe MT, Steg PG et al. A critical reappraisal of aspirin for secondary prevention in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 2016; 181: 92–100.
11. Jezovnik MK, Poredos P. Aspirin, still first-line in secondary prevention of cardiovascular complications in peripheral artery disease. *E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 2013; 11 (13).
12. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71–86.
13. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J* 2013; 34 (44): 3403–11.
14. Johnston A, Jones WS, Hernandez AF. The ADAPTABLE Trial and Aspirin Dosing in Secondary Prevention for Patients with Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18 (8): 81.
15. Серик С.А. Аспирин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность. Рациональная фармакотерапия. 2017; 3 (44): 28–44. [Serik S.A. Aspirin v pervichnoy i vtorichnoy profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy: effektivnost' i bezopasnost'. Ratsional'na farmakoterapiya. 2017; 3 (44): 28–44 (in Russian).]
16. Haastrup PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116 (3): 212–5.
17. Cayla G, Collet JP, Silvain J et al. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol* 2012; 156 (1): 69–75.
18. Ridker PM, Hennekens CH, Tofler GH et al. Anti-platelet effects of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of regular and enteric coated formulations in men and women. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3 (2): 209–12.
19. Endoa H, Sakaib E, Higurashib T. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Digestive Liver Dis* 2012; 44: 833–8.
20. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 79–84. [Bokarev I.N., Popova L.V. Bezopasnost' raznykh form atsetilsalitsilovoi kisloty v profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 79–84 (in Russian).]
21. Баркаган З.С., Котовщикова С.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Южно-Рос. мед. журн.* 1999; 2–3: 38–43. [Barkagan Z.S., Kotovshchikova S.F. Sravnitel'nyi analiz osnovnykh i pobochnykh effektivnykh form atsetilsalitsilovoi kisloty. Iuzhno-Ros. med. zhurn. 1999; 2–3: 38–43 (in Russian).]
22. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (1): 163–6.
23. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6 (4): 519–22.
24. Uemura N, Sugano K, Hiraishi H et al. MAGIC Study Group. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014; 49 (5): 814–24.
25. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–6.
26. Sørensen HT, Møllekjær L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2218–24.
27. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2001; 1 (1).
28. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (5): 563–71.
29. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (18): 1502–17.
30. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (11): 1673–82.
31. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42 (5): 146–64.
32. Guo W, Lu W, Xu Y et al. Relationship between adverse gastric reactions and the timing of enteric-coated aspirin administration. *Clin Drug Investig* 2017; 37 (2): 187–93.
33. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011; 123 (10): 1108–15.
34. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
35. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307 (21): 2286–94.
36. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB et al. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164 (12): 826–35.
37. Park K, Bavy AA. Aspirin: its risks, benefits, and optimal use in preventing cardiovascular events. *Cleve Clin J Med* 2013; 80 (5): 318–26.
38. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35 (1): 175–8.
39. Cox D, Maree AO, Dooley M et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37 (8): 2153–8.
40. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (3): 301–5. [Martynov A.I., Akatova E.V., Urlaeva I.V., Nikolin O.P. Istinnaya rezistentnost' i psevdorezistentnost' k aspirinu. Ratsional'naia farmakoterapiya v kardiologii. 2013; 9 (3): 301–5 (in Russian).]
41. Patrignani P, Tacconelli S, Piazzuelo E et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (8): 1320–30.
42. Grosser T, Fries S, Lawson JA et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127 (3): 377–85.
43. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–60.
44. Schrör K. *General Aspects. Acetylsalicylic Acid*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016; p. 1–50.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Эбзеева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Andrei A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Elisaveta Yu. Ebsseeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Практические аспекты гиполипидемической терапии

Интервью с руководителем лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, врачом-кардиологом, липидологом, кандидатом медицинских наук Александрой Игоревной Ершовой

Для цитирования: Практические аспекты гиполипидемической терапии. Интервью с А.И. Ершовой. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190453

Interview

Practical aspects of lipid-lowering therapy

Interview with the head of the clinic laboratory at the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, cardiologist, lipidologist, Candidate of Medical Sciences Alexandra I. Ershova

For citation: Practical aspects of lipid-lowering therapy. Interview with A.I. Ershova. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190453

– Александра Игоревна, как принимается решение о назначении гиполипидемической терапии в соответствии с современными рекомендациями?

– Гиполипидемическая терапия – полноправная опция в практике кардиолога и терапевта. Принимать решение о назначении гиполипидемических препаратов врачам приходится довольно часто, главным образом при обращении пациентов старше 40–50 лет. Прежде всего необходимо определить, к какой группе риска развития сердечно-сосудистого заболевания – очень высокого, высокого, умеренного или низкого – относится пациент. Когда мы имеем дело с пациентами очень высокого или высокого риска, ответ на вопрос о назначении гиполипидемической терапии однозначен.

К категории очень высокого риска относятся прежде всего лица, перенесшие какое-то событие (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, операцию реваскуляризации коронарных и других артерий). То есть при назначении гиполипидемической терапии в данном случае речь идет о вторичной профилактике, польза гиполипидемической терапии при которой безусловна и подтверждена большим числом клинических исследований. Кроме того, к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) относятся пациенты со значимым атеросклеротическим поражением. Атеросклероз оценивается как значимый, если при визуализирующих методах обследования выявлена атеросклеротическая бляшка, стенозирующая артерию на 50% и более или имеющая признаки нестабильности, при этом не имеет значения ее локализация – в коронарных или периферических, в том числе сонных, артериях. Пациенты со значимым атеросклерозом требуют немедленного назначения гиполипидемической терапии. Отношение к ним должно быть такое же настороженное, как к лицам с уже перенесенными событиями.

Важно напомнить, что к категории очень высокого ССР, согласно современным рекомендациям, как европейским, так и западным, также относятся больные с сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, пациенты с хронической болезнью почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²), а также лица с 10-летним риском фатального исхода сердечно-сосудистых заболеваний по SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) 10% и более.

Гиполипидемическая терапия показана и пациентам из категории высокого риска с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 2,5 ммоль/л. Это лица, у которых либо по шкале SCORE риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет оценен в



5–9%, либо имеется сахарный диабет, но еще нет поражения органов-мишеней, либо III стадия хронической болезни почек, либо выявлен какой-то выраженный фактор риска, например, высокий уровень ХС (общий ХС – ОХС > 8 ммоль/л) или артериальное давление (АД) выше 180/110 мм рт. ст. Так, всех взрослых больных с семейной гиперхолестеринемией надо относить как минимум к категории высокого ССР, вне зависимости от возраста.

В соответствии с российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2017 г. целевой уровень ХС ЛПНП значительно различается в зависимости от того, оценен риск как очень высокий или высокий: для высокого риска это показатель ниже 2,5 ммоль/л, для очень высокого риска – ниже 1,5 ммоль/л.

С пациентами очень высокого и высокого риска все понятно. Вопрос о необходимости гиполипидемической терапии часто возникает у пациентов умеренного и низкого риска, которые в возрасте до 65 лет составляют около 70% популяции, что было показано в ходе крупного эпидемиологического многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ. Контингентом для ЭССЕ-РФ было выбрано взрослое население страны в возрасте 25–64 лет. Исследование проводилось в 17 регионах России.

В чем заключается трудность назначения гиполипидемической терапии у лиц невысокого риска? Сложность заключается в том, что нет четких критериев.

Подход, который предлагают, например, и европейские рекомендации 2016 г., и российские рекомендации по лечению дислипидемий 2017 г., предполагает оценку риска по шкале SCORE и определение уровня ХС ЛПНП. При умеренном ССР целевой уровень ХС ЛПНП должен быть ниже 3 ммоль/л. Если у пациента уровень ХС ЛПНП < 3 ммоль/л, коррекция не проводится. На практике этот показатель редко бывает ниже 3 ммоль/л, чаще он выше. Тогда встает вопрос о назначении гиполипидемической терапии. Документы говорят о том, что мы должны порекомендовать пациенту модификацию образа жизни (коррекцию питания, усиление физических нагрузок). Если на фоне модификации образа жизни у пациента не снизился ХС ЛПНП < 3 ммоль/л, то следует рассмотреть назначение гиполипидемической терапии. Согласно рекомендациям врач не обязан ее назначать, но он должен оценить потребность в ней. При этом принятое врачом решение не всегда объективно, поскольку подвержено его субъективному отношению непосредственно к статинам, а также к показаниям к их назначению.

Также важно напомнить, что шкала оценки риска SCORE, рутинно используемая в нашей практике, предназначена для пациентов в возрасте от 40 до 65 лет. В итоге лиц в возрасте до 40 лет а priori относят к группе низкого риска и считают, что в гиполипидемической терапии они не нуждаются. При этом есть работа, показавшая, что ССР 70% мужчин с ранним развитием инфаркта миокарда при его оценке с помощью традиционных факторов риска был бы расценен как низкий.

Здесь стоит напомнить, что при оценке риска с помощью шкалы SCORE мы имеем возможность учесть только влияние таких факторов риска, как возраст, пол, курение, ОХС, уровень АД. В то же время на сегодняшний день есть и другие доказанные критерии для принятия решения о назначении гиполипидемической терапии у лиц невысокого риска. Это так называемые модификаторы ССР, которые позволяют уточнить риск у пациентов с одними и теми же входными данными: одинаковым АД, возрастом, полом и др.

К сильным модификаторам риска относятся наличие раннего сердечно-сосудистого заболевания, снижение лодыжечно-плечевого индекса. Кроме того, наличие у пациента ожирения – это тоже дополнительный фактор, свидетельствующий в пользу более высокого ССР, чем полученный на основании SCORE. В последние годы все большее признание во всем мире получает еще один модификатор ССР – *коронарный кальций*. При индексе коронарного кальция 300 единиц Агатстона и более мы можем говорить о высоком ССР, несмотря на то что по шкале SCORE получен, например, умеренный риск.

Некоторое время назад мы ориентировались на такой суррогатный маркер атеросклероза, как толщина комплекса интима-медиа сонных артерий. В настоящее время этот параметр исчез из рекомендаций. Однако растет признание такого модификатора риска, как факт наличия *атеросклеротических бляшек в сонных артериях*. У него есть большие перспективы, ведь в отличие от других факторов и модификаторов риска, этот показатель отражает не только риск, но и выраженность атеросклеротического процесса на данный момент. Вопрос в том, как использовать знание о наличии бляшек в сонных артериях на практике.

В российских рекомендациях 2017 г. написано, что все пациенты, у которых есть бляшки 20% и более в сонных и других периферических артериях, относятся к категории высокого риска, а следовательно, всем, у кого обнаружена атеросклеротическая бляшка со стенозом 20% и более, должна быть назначена гиполипидемическая терапия. Нужно подчеркнуть, что нет ни одного исследования, которое бы это доказало. В актуальных американских и европейских документах таких показаний нет. Обратимся к примеру: на приеме пациентка 60 лет, которая не курит, с нормальным АД, невысоким уровнем ХС, допустим уровень ХС ЛПНП 5,2 ммоль/л, без ожирения. Она будет относиться к категории умеренного риска. Однако на ультразвуковом исследовании сонных артерий у нее выявлена единственная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии на 20%, а это модификатор риска. Получается, согласно российским рекомендациям, что женщине 60 лет без традиционных факторов риска и с минимальными проявлениями атеросклероза, которые являются нормой для ее возраста, надо назначить гиполипидемическую терапию? Другой пример: пациентка 40 лет с теми же самыми входными данными, но множественными стенозами до 20%. Согласно SCORE у нее даже низкий риск. Думаю, большинство со мной согласится, что такой молодой пациентке, несмотря на отсутствие основных факторов риска, но с ранним развитием атеросклероза, назначение гиполипидемической терапии будет обоснованным. В последнем случае выявление атеросклеротических бляшек в раннем возрасте действительно выступает в качестве модификатора риска и может служить доводом в пользу более раннего начала гиполипидемической терапии.

Европейские рекомендации говорят о том, что бляшки в сонных артериях могут служить модификатором риска у ряда пациентов, но как именно реклассифицировать пациентов в другую категорию риска с учетом данных об атеросклерозе сонных артерий пока неизвестно. Нужно понимать, что пока что у нас имеются результаты только тех исследований, которые показали связь между фактом наличия атеросклеротических бляшек на периферии (в основ-

ном исследования проводились на сонных артериях, частично на бедренных) и высоким ССР. При этом нет исследований, уточняющих степень риска в зависимости от размера стеноза, количества бляшек, возраста пациента.

В качестве модифицирующего фактора также может выступать наличие аутоиммунного или другого воспалительного заболевания. Например, у вас на приеме молодой пациент умеренного риска с начальными признаками атеросклероза. При решении о назначении гиполипидемической терапии поможет тщательный сбор анамнеза, а также, при подозрении на какое-либо системное воспалительное заболевание, оценка уровня С-реактивного белка как маркера системного воспаления. Определение этого маркера не является обязательным, но может помочь врачу грамотно вести пациента.

Таким образом, при принятии решения о назначении гиполипидемической терапии в большинстве случаев требуется индивидуальный подход, опирающийся не только на показатели шкалы SCORE, но и модификаторы риска, в частности выраженность атеросклероза на момент оценки риска.

Оценивая ССР, важно не забывать, что повышение уровня ХС может быть обусловлено какой-то вторичной причиной. Чаше всего, конечно, это нарушение диеты. Но помимо диеты к увеличению уровня ХС могут приводить различные заболевания (эндокринные – гипотиреоз, синдром Кушинга), заболевания почек (нефротический синдром, холестаз и др.), прием тех или иных лекарственных препаратов. Поиск причин нарушения липидного обмена может вывести на какой-то альтернативный диагноз. Вылечив основное заболевание или заменив лекарственные препараты, в ряде случаев можно достичь нормализации уровня ХС и без назначения гиполипидемической терапии.

– Какие исследования должны быть проведены перед назначением гиполипидемической терапии?

– Все обследование можно разделить на 3 направления:

- Исследования, требующиеся для оценки риска и принятия решения о необходимости гиполипидемической терапии.
- Исследования, позволяющие оценить выраженность атеросклероза на момент начала терапии для дальнейшей оценки динамики атеросклеротического процесса на фоне терапии.
- Исследования для оценки противопоказаний к назначению гиполипидемической терапии.

Тщательный сбор анамнеза, выявление основных факторов риска в идеале должны быть дополнены инструментальными методами обследования. Мы уже выше говорили о дуплексном сканировании сонных артерий, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с оценкой индекса коронарного кальция, определении лодыжечно-плечевого индекса. Я бы еще добавила дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, прежде всего бедренных артерий. На сегодняшний день накапливаются данные о связи между атеросклерозом бедренных и коронарных артерий, наличие атеросклероза в бедренных артериях может так же, как и атеросклероз в сонных артериях, указывать на более высокий риск. Этого пока нет в рекомендациях, но я думаю, что это вопрос времени. Оценка выраженности атеросклероза с помощью перечисленных методов обследования важна как для оценки риска, так и для дальнейшего наблюдения в динамике.

Неотъемлемой частью обследования является **лабораторная диагностика**. Прежде всего для врача представляет интерес липидный профиль пациента: ОХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ). Достижение целевого уровня ХС ЛПНП – первичная цель гиполипидемической терапии. Но для оценки риска также необходимо определять уровень ОХС, ХС ЛПВП и ТГ. Еще на один показатель хотелось бы обратить

внимание – это ХС-не-ЛПВП. Этот показатель особенно информативен у пациентов с повышенным уровнем ТГ (более 4,5 ммоль/л), когда нельзя воспользоваться формулой Фридвальда, а следовательно, нельзя рассчитать уровень ХС ЛПНП. ХС-не-ЛПВП у таких пациентов также может служить целью гиполипидемической терапии.

Есть еще один независимый маркер ССР, о котором много говорят в последнее время – это *липопротеин (а)*. Он достаточно хорошо изучен, мы понимаем, что если липопротеин (а) более 50 мг/дл, то риск сердечно-сосудистых заболеваний выше. Причем его повышение генетически обусловлено. Этот маркер может быть нам полезен для принятия решения о начале гиполипидемической терапии у лиц с пограничным риском: например, у пациентов с низким или умеренным риском по шкале SCORE и невысоким уровнем ХС, но семейным анамнезом раннего сердечно-сосудистого события или у пациента, допустим, 40 лет с начальными признаками атеросклероза сонных артерий и еще без коронарного атеросклероза. Таких пациентов нужно обследовать более тщательно, и среди прочего можно уточнить уровень липопротеина (а). Обнаружение маркеров, ассоциированных с более ранним развитием атеросклероза, помогает врачу не только в принятии решения о назначении терапии, но и в разъяснительной беседе с пациентом. Их выявление усиливает доводы врача, способствует приверженности терапии.

Как уже упоминалось, при более тщательном обследовании пациента можно уточнить уровень *С-реактивного белка* как маркера воспаления, повышение которого может быть доводом к назначению гиполипидемической терапии.

Полезными скорее для понимания патогенеза более тяжелого течения атеросклероза, чем для оценки риска, могут оказаться и такие маркеры, как *гомоцистеин* (маркер тромбоза) и *фибриноген* (маркер воспаления). Для рутинной практики они не рекомендуются.

У пациентов с быстро прогрессирующим течением атеросклероза следует оценить *маркеры антифосфолипидного синдрома*.

И, конечно же, обследование, проводимое до начала гиполипидемической терапии, должно быть направлено на выявление противопоказаний, с одной стороны (это оценка уровня *аланинаминотрансферазы – АЛТ и креатинфосфокиназы – КФК*), а с другой стороны, важно знать исходный уровень этих ферментов для дальнейшей оценки ответа на гиполипидемическую терапию. Например, уровень АЛТ исходно немного повышен (допустим, повышение составляет менее 2 норм), это не является противопоказанием для применения статинов. Пациент начинает принимать статины, и через 1 мес в анализе крови вновь регистрируется повышенный уровень АЛТ, также в пределах 2 норм. Если бы мы не знали, что уровень АЛТ до терапии статинами был также повышен, мы бы сразу полагали, что это повышение обусловлено исключительно их приемом, а в данном случае, напротив, можно говорить о хорошей переносимости препарата. Еще на что хотелось бы обратить внимание и о чем часто забывают – согласно рекомендациям достаточно контролировать только уровень АЛТ, а контроль аспартатаминотрансферазы не требуется.

– **Какие препараты улучшают показатели обмена липидов?**

– К настоящему времени в арсенале врачей появился целый ряд препаратов, которые могут влиять на липидный обмен и эффективно снижать липидные показатели, благодаря чему, в частности, в кардиологии произошел прогресс. Среди препаратов, преимущественно снижающих уровень ХС ЛПНП, группой выбора остаются статины, уже длительное время активно применяющиеся в клинической практике. Статины обладают всеми свойствами идеального гиполипидемического препарата: эффективно снижают уровень

ЛПНП, приостанавливают прогрессирование атеросклероза и снижают ССР. Кроме того, они снижают общую и сердечно-сосудистую смертность. В 2014 г. стало известно, что есть еще один препарат со всеми необходимыми для эффективного гиполипидемического препарата свойствами – это эзетимиб, ингибитор всасывания ХС в кишечнике.

Недавно появилась 3-я группа препаратов – ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), которые обладают всеми перечисленными свойствами. Это эволокумаб и алирокумаб. Они снижают уровень ХС ЛПНП на 60–65%. Исследования FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES показали, что ингибиторы PCSK9 улучшают прогноз: снижают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, уменьшают потребность в реваскуляризации.

Можно сказать, что внедрение в клиническую практику ингибиторов PCSK9 изменило стратегию назначения гиполипидемической терапии врачами. К сожалению, пока еще ингибиторы PCSK9 не получили широкого распространения, однако в силу того что они являются 2-й линией гиполипидемической терапии и добавляем мы их тогда, когда нет эффекта на фоне максимально переносимой дозы статина (±эзетимиба), произошла смена парадигм: все чаще назначаются статины в максимальной дозе, все чаще назначается комбинированная гиполипидемическая терапия. Таким образом, своевременная стратегия гиполипидемической терапии – это комбинированная гиполипидемическая терапия (назначение 2–3 препаратов, снижающих уровень ХС ЛПНП). И это подход не только у больных с наследственной гиперлипидемией (семейной гиперхолестеринемией), но и у других больных очень высокого риска (у больных сахарным диабетом, острым коронарным синдромом) с исходно повышенным уровнем ХС ЛПНП, у которых сложно достичь той жесткой цели, которая прописана в современных рекомендациях (менее 1,5 ммоль/л).

Среди препаратов, преимущественно снижающих уровень ТГ, на 1-м месте, конечно, находятся фибраты. У нас в стране имеется только фенофибрат. К сожалению, не доказано, что фибраты могут снижать ССР. Учитывая этот факт, а также тот постулат, что основная цель терапии – это снижение уровня ХС ЛПНП, даже если у пациента очень высокий уровень ТГ, в первую очередь следует назначить препараты, позволяющие достичь целевого уровня ХС ЛПНП.

– **Если пациент низкого или среднего риска, то сначала ему рекомендуют модификацию образа жизни. Как скоро ему необходимо проводить контроль липидного профиля, чтобы ценить эффективность проводимых мероприятий?**

– В европейских, так же как в российских рекомендациях, это не прописано. Для ответа на этот вопрос можно обратиться к британским рекомендациям по семейной гиперхолестеринемии Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE). Эти рекомендации были изданы еще до того момента, когда пациенту с семейной гиперхолестеринемией статины стали рекомендоваться сразу после постановки диагноза. В них сначала назначали коррекцию образа жизни в течение 6 мес, а уже потом медикаментозную гиполипидемическую терапию. Опыт показывает, что (конечно, не в случаях семейной гиперхолестеринемии) полгода достаточно для того, чтобы изменить образ жизни и получить существенную положительную динамику.

На практике это может выглядеть так. Когда приходит пациент умеренного риска, врач дает ему подробные рекомендации по модификации образа жизни (по питанию и физической активности) и назначает повторный визит через 1 мес. Хорошо бы еще порекомендовать вести дневник питания (хотя бы в течение 1 нед перед очередным анализом крови). В ряде случаев дневник питания помогает разобраться в резистентности липидного профиля при кажущемся выполнении всех рекомендаций. Итак, пациенту дается 1 мес для изменения режима питания и усиления

физической активности. Больше 1 мес лучше не давать, это, с одной стороны, снизит приверженность пациента, с другой – пациент после первой консультации может не все усвоить верно и в итоге продолжать вести не совсем корректный образ жизни. Через 1 мес он приходит со свежими липидными показателями на фоне коррекции образа жизни. Врач оценивает, как пациент понял его рекомендации, что еще можно улучшить, и дает дополнительные рекомендации. Далее, на усмотрение врача, повторный анализ крови с последующей консультацией специалиста могут быть назначены через 1, 3 или 6 мес.

– Взвесив все за и против, врач назначает ту или иную гиполипидемическую терапию. Через какие промежутки времени нужно проводить контроль липидного профиля? На какие параметры обращать внимание?

– Согласно рекомендациям липидные показатели и уровень АЛТ контролируются через 1–3 мес после начала терапии статинами или увеличения их дозы. Как только подобрана гиполипидемическая терапия (достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, имеется нормальная переносимость терапии), контроль липидных показателей и АЛТ осуществляется 1 раз в год.

Рутинный контроль уровня КФК не рекомендуется. Анализ крови на КФК в обязательном порядке рекомендуется только в том случае, если пациент начинает предъявлять жалобы на мышечные боли, мышечную слабость, т.е. при появлении каких-либо мышечных симптомов.

– Нужно ли оценивать уровень липопротеина (а) на фоне гиполипидемической терапии?

– Нет, липопротеин (а) в динамике не оценивают, если только в назначениях не было препарата, способного снизить его уровень. Его не снижают ни статины, ни эзетимиб, ни фибраты. Никотиновая кислота может снижать уровень липопротеина (а), но следует отметить, что этот препарат обладает слабым эффектом, и мы в своей практике никотиновую кислоту не используем в силу побочных эффектов, недостаточного воздействия на снижение ХС ЛПНП, ССР, а также отсутствия в России форм с медленным высвобождением.

Ингибиторы PCSK9 – алирокумаб и эволокумаб – 1-я группа препаратов, которая действительно может снижать уровень липопротеина (а). Поэтому, если не назначен препарат из группы ингибиторов PCSK9, то контроль этого показателя не требуется. Если имеется пациент с изначально повышенным уровнем липопротеина (а), и врач назначил ему ингибитор PCSK9, чтобы, помимо ХС ЛПНП, снизить уровень липопротеина (а), то оценка этого показателя в динамике может проводиться через 1–2 мес терапии ингибиторами PCSK9. Нужно сказать, что липопротеин (а) – это генетически обусловленный маркер, человек рождается с определенным его уровнем. Если неоднократно делать анализ крови на липопротеин (а), то можно выявить некоторую вариабельность показателей, например, 50, 80, 60 мг/дл. Он меняется не за счет изменения концентрации в крови по той или иной причине, а за счет особенностей методики измерения этого показателя, которая может давать такие колебания.

– Периодичность контроля АЛТ 1 раз в год кажется недостаточной. Почему выбран такой режим контроля ферментов печени?

– Раньше контроль проводился чаще, но потом по результатам исследований стало понятно, что в этом нет необходимости ни с клинической, ни с экономической точки зрения. Если побочные эффекты на фоне терапии статинами возникают, то обычно достаточно быстро, в течение первых 3 мес после начала лечения. Если пациент принимал статины в течение нескольких лет, а потом у него вдруг, например, повысился уровень АЛТ, то маловероятно, что это связано со статинами, нужно искать другую причину этого повышения.

ятно, что это связано со статинами, нужно искать другую причину этого повышения.

– В течение какого времени можно наблюдать увеличение уровня ферментов печени до развития каких-то необратимых событий?

– Важно понимать, что терапия статинами безопасна. Непереносимость статинов встречается, по разным оценкам, в 2–5% случаев, но самый обсуждаемый и действительно опасный для жизни побочный эффект, рабдомиолиз – явление крайне редкое. Нужно сказать, чрезмерное опасение по поводу непереносимости статинов – типичная ошибка практикующих кардиологов и терапевтов. Зачастую о непереносимости статинов говорят даже при небольшом повышении ферментов печени, например, у пациента повышение АЛТ не достигает 3 норм, а статины спешно отменяют. Если у пациента имеются абсолютные показания к приему статинов, надо прикладывать усилия к сохранению этой терапии. Можно уменьшить дозу и провести контроль, например, даже через 1 нед и посмотреть тенденцию. Надо исключить другие причины повышения ферментов печени (например, дополнительный прием других препаратов, способных приводить к повышению АЛТ). Даже если уровень АЛТ больше 3 норм, можно не отменять статины, а уменьшить дозу и провести контроль АЛТ через 2–4 нед. Но даже если пришлось отменить статины из-за значимого повышения АЛТ, важно понимать, что в течение 1 мес уровень АЛТ обязательно приходит в норму и какого-либо необратимого повреждения (заболевания) печени на фоне приема статинов не развивается. Если уровень АЛТ не нормализовался, надо искать какие-то другие причины изменения функции печени.

– Александра Игоревна, кому бы Вы посоветовали контролировать липидный профиль, если отсутствуют традиционные факторы риска?

– Оценка липидных показателей крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) хотя бы 1 раз в жизни должна проводиться каждому человеку, причем чем раньше, тем лучше. Правильно было бы проводить скрининг на нарушения липидного обмена уже в детстве, причем оценивать надо не только ОХС, но и другие липидные показатели. Конечно, даже если в детстве липидные показатели были в норме, с возрастом они могут меняться, и в динамике их тоже надо оценивать, но научного обоснования частоты измерений на сегодняшний день нет.

– Существуют ли правила подготовки пациента к исследованию липидного профиля?

– До сегодняшнего дня сильно убеждение, что сдача анализа крови означает отказ от еды и питья. Это неправильно, пить можно независимо от того, какие анализы сдаются. Что касается отказа от еды перед сдачей крови, отношение к этому тоже поменялось. Строго натощак сдается кровь на глюкозу. Также натощак мы рекомендуем сдавать кровь на липидный профиль лицам с ожидаемым повышенным уровнем ТГ, сахарным диабетом. Если у человека уровень ТГ всегда нормальный, то можно сдавать кровь после еды. А вот уровень ЛПНП не поменяется, если человек утром поест.

– Нужно ли сдавать анализы в одной лаборатории или это не имеет значения?

– Рассуждения о том, надо ли сдавать анализы в одной лаборатории или можно не придерживаться этого правила, не кажутся мне научными. По моему опыту, можно сдавать в разных лабораториях. У меня нет критичного отношения к каким-то определенным лабораториям, главное, чтобы лаборатория была сертифицирована и работала в соответствии с принципами доказательной медицины.

– Александра Игоревна, благодарим Вас за интервью.

Возможности достижения целевых уровней липидов с помощью комбинированной терапии статинами и эзетимибом

И.И. Шапошник[✉], В.В. ГенкельФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
[✉]shaposhnik@yandex.ru

Аннотация

В статье рассматриваются вопросы достижения целевых значений липидов при использовании различных режимов гиполипидемической терапии. Применение комбинации низких/средних доз статинов и эзетимиба действует посредством комплементарных механизмов: снижение внутриклеточной концентрации холестерина с усилением захвата холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) гепатоцитами (статины) и снижение абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб). Это позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 45–65%. Кроме того, комбинированная терапия с использованием статина и эзетимиба является безопасной и экономически обоснованной. Комбинация статина и эзетимиба позволяет более эффективно достигать целевых значений липидов в сравнении с монотерапией статином. Так, среди пациентов, принимающих комбинированную терапию, достижение целевых значений ХС ЛПНП наблюдается более чем в 70% случаев. Добавление эзетимиба к статину ассоциируется с увеличением вероятности достижения целевых значений ХС ЛПНП в 2,5–3,2 раза. В соответствии с актуальными международными рекомендациями назначение эзетимиба возможно как в режиме монотерапии (при непереносимости статинов), так и в составе комбинированной терапии. В рамках комбинированной гиполипидемической терапии назначение эзетимиба рекомендуется в дополнение к статину (on top) в случае недостижения целевых значений липидов. Добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут к терапии статинами может быть рекомендовано у большинства больных высокого и очень высокого риска, если в течение 4–12 нед после начала терапии оптимальными стартовыми дозировками статинов не достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП. Воспроизведенный (генерический) препарат эзетимиба Отрио, таблетки 10 мг (АО «Акрихин», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол® 10 мг («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия). Применение препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит сделать комбинированную терапию гиперхолестеринемией более доступной и увеличит частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (в том числе при семейной гиперхолестеринемии, хронической болезни почек и сахарном диабете 2-го типа).

Ключевые слова: эзетимиб, Отрио, статины, холестерин липопротеинов низкой плотности, комбинированная терапия.

Для цитирования: Шапошник И.И., Генкель В.В. Возможности достижения целевых уровней липидов с помощью комбинированной терапии статинами и эзетимибом. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 38–42. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190380

Review

Achieving target lipid levels with statin and ezetimibe combination therapy

Igor I. Shaposhnik[✉], Vadim V. GenkelSouth-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
[✉]shaposhnik@yandex.ru

Abstract

The article discusses the issues of achieving target lipid values when using different lipid-lowering therapy regimens. The use of a combination of low/medium doses of statins and ezetimibe acts through complementary mechanisms: a decrease in intracellular cholesterol concentration with increased capture of LDL-C by hepatocytes (statins) and a decrease in cholesterol absorption in the intestine (ezetimibe). This allows you to achieve a reduction in LDL cholesterol by 45–65%. In addition, combination therapy with statin and ezetimibe is safe and cost-effective. The combination of statin and ezetimibe makes it possible to more effectively achieve target lipid values in comparison with statin monotherapy. Thus, among patients taking a combination therapy, the achievement of target values of LDL cholesterol is observed in more than 70% of cases. The addition of ezetimibe to a statin is associated with an increase in the probability of reaching target LDL values 2.5–3.2 times. In accordance with current international recommendations, the prescription of ezetimibe is possible both in monotherapy mode (with statin intolerance) and as part of combination therapy. In the framework of combined lipid-lowering therapy, the administration of ezetimibe is recommended in addition to the statin (“on top”) in case of failure to achieve the target lipid values. Adding ezetimibe at a dose of 10 mg/day to statin therapy can be recommended in most patients at high and very high risk if target levels of LDL cholesterol are not achieved within 4–12 weeks after starting therapy. Generic product of ezetimibe – Otrio, tablets 10 mg (JSC “Akrihin”, Russia) is bioequivalent to the original drug Ezetrol® 10 mg (“Schering-plough Labo N.V.”, Belgium). Usage of Otrio in combination with different statins will make combination therapy of hypercholesterolemia more accessible and will increase the frequency of achievement of target levels of lipids in patients with high and very high CV risk (including familial hypercholesterolemia, CRD and diabetes).

Key words: ezetimibe, Otrio, statins, low-density lipoprotein cholesterol, combination therapy.

For citation: Shaposhnik I.I., Genkel V.V. Achieving target lipid levels with statin and ezetimibe combination therapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 38–42. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190380

Введение

Дислипидемия является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. По данным всероссийского исследования АЙСБЕРГ (Диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза), включавшего 18 489 амбулаторных пациентов, средний возраст которых составлял 60 лет, гиперхолестеринемия наблюдалась у 84% участников [1]. При этом в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) среди 20 360 пациентов в возрасте 25–64 лет,

не получавших терапию статинами, выраженная гиперхолестеринемия – общий холестерин (ОХС) ≥ 6,2 ммоль/л и/или холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ≥ 4,2 ммоль/л, встречалась более чем в 20% случаев [2]. Дислипидемия детерминирует не только высокую заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения в России, но и обуславливает значительные затраты национальной системы здравоохранения. Так, совокупный экономический ущерб от дислипидемии составляет не менее 1,29 трлн руб. в год, что эквивалентно 1,5% валового внутреннего продукта (по данным за 2016 г.) [3].

В РФ дислипидемия в большинстве случаев выявляется у пациентов высокого и очень высокого риска, что требует

Таблица 1. Целевые значения ОХС и ХС ЛПНП в национальных и европейских рекомендациях
Table 1. Total cholesterol (TC) and low density lipoprotein (LDL) cholesterol target levels in national and European guidelines

Параметр	Умеренный и низкий риск		Высокий риск		Очень высокий риск	
	НОА	EAS	НОА	EAS	НОА	EAS
ОХС, ммоль/л	<5,0	н/д	<4,5	н/д	<4,0	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л	<3,0	<3,0	<2,5	<2,6	<1,5	<1,8

Примечание: н/д – нет данных: целевые значения ОХС в рекомендациях EAS отсутствуют.
 Comment: n/a – no data available: TC target levels are not presented EAS guidelines.

незамедлительного назначения гиполипидемической терапии. При этом даже среди пациентов, получающих терапию статинами, достижение целевых значений липидов наблюдается в 12–32% случаев [1, 4]. Комбинированная гиполипидемическая терапия, в том числе с использованием статинов и эзетимиба, является одной из наиболее предпочтительных стратегий достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов.

Эзетимиб: механизм действия и «плейотропные» эффекты

Механизм действия эзетимиба связан с локальным избирательным блокированием транспортного белка холестерина NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) в мицеллярном аппарате тонкого кишечника, что приводит к снижению абсорбции пищевого и билиарного холестерина (а также фитостеролов) приблизительно на 50%. Однако компенсаторное усиление синтеза холестерина посредством активации ГМГ-Ко-А-редуктазы является причиной умеренного снижения ХС ЛПНП в пределах 15–20%.

Помимо доказанного влияния на уровень ХС ЛПНП, эзетимиб обладает целым рядом других позитивных эффектов, что было продемонстрировано в клинических исследованиях:

- снижение объема висцерального жира и увеличение содержания циркулирующего адипонектина [5, 6];
- снижение инсулина плазмы и уровня инсулинорезистентности (НОМА-IR) [5, 7];
- комбинированная терапия эзетимибом и статином в низкоинтенсивном режиме дозирования в сравнении с монотерапией статином в интенсивном режиме дозирования ассоциируется с тенденцией к снижению глюкозы плазмы натощак [8];
- эзетимиб оказывает положительное влияние на ряд характеристик течения неалкогольной жировой болезни печени: снижение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, снижение выраженности стеатоза печени и баллонирования гепатоцитов [9].

Наличие плейотропных эффектов эзетимиба до настоящего времени является спорным вопросом [10]. Высоко вероятно, что положительные эффекты в отношении жирового и углеводного обменов непосредственно связаны с гиполипидемическим эффектом эзетимиба, что не отрицает наличие данных эффектов. Более того, клиническая эффективность эзетимиба в комбинации со статином выше в категории пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению с пациентами без СД [11]. Это является особенно важным в связи с умеренным увеличением относительного риска (ОР) развития СД на фоне терапии статинами [12].

Достижение целевых уровней липидов – залог эффективной первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики

Концепция «лечения до достижения цели» (treat-to-target) является базовым принципом гиполипидемической терапии с целью снижения кардиоваскулярных рисков. Данный подход закреплен рекомендациями Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и де-факто признается

Американской ассоциацией сердца в рекомендациях 2018 г. [13, 14]. Существуют некоторые различия в целевых уровнях ХС ЛПНП, которые могут быть нивелированы в ближайшее время с публикацией новых рекомендаций EAS (табл. 1).

Степень снижения ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, напрямую зависит от степени снижения ХС ЛПНП от исходных значений и достижения соответствующих риску пациента целевых значений. Так по данным метаанализа 49 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включившего 312 175 пациентов, снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением ОР развития больших НССС на 23% (ОР 0,77, 95% доверительный интервал – ДИ 0,75–0,79; $p < 0,001$) [16].

Среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца достижение целевых значений ХС ЛПНП независимо ассоциируется со снижением риска НССС. По результатам когортного исследования M. Leibowitz и соавт., в которое были включены 31 619 пациентов, достижение уровня ХС ЛПНП 1,8–2,6 ммоль/л было связано со снижением ОР НССС на 11% (ОР 0,89, 95% ДИ 0,84–0,94; $p < 0,001$) в сравнении с пациентами, имевшими на фоне гиполипидемической терапии значения ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л [17]. В ряде работ достижение целевых значений ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л после процедур реваскуляризации было связано со снижением ОР неблагоприятных кардиоваскулярных событий на 75% [18].

В международном РКИ эзетимиба IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), включившем 18 144 пациента, перенесших острый коронарный синдром, значения ХС ЛПНП в группе терапии эзетимибом и статином составляли в среднем 1,4 ммоль/л [19]. Достижение данных показателей на фоне комбинированной терапии статином и эзетимибом привело к снижению ОР смерти от кардиоваскулярных причин на 6,4% (ОР 0,936, 95% ДИ 0,89–0,99; $p = 0,016$). По результатам дополнительного анализа РКИ эволокумаба FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) отмечено статистически значимое снижение ОР неблагоприятных кардиоваскулярных событий при снижении ХС ЛПНП менее 1,3 (ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,96) ммоль/л и менее 0,5 (ОР 0,76, ДИ 95% 0,64–0,90) ммоль/л [20]. Отдельно следует отметить, что интенсивное снижение ХС ЛПНП вплоть до достижения целевых значений ассоциируется со значимым снижением ОР неблагоприятных событий также у пожилых пациентов старше 75 лет [21, 22].

Таким образом, на сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что гиполипидемическая терапия должна иметь своей целью достижение целевых значений липидов. Одного лишь факта назначения статинов или других гиполипидемических препаратов недостаточно для оптимального снижения кардиоваскулярных рисков.

Комбинированная терапия эзетимибом и статинами: физиологическая обоснованность, эффективность, безопасность и экономическая целесообразность

Обоснованность комбинированной гиполипидемической терапии с использованием статина и эзетимиба может быть продемонстрирована на различных уровнях.

Таблица 2. Снижение ХС ЛПНП на фоне монотерапии статинами и в комбинации с эзетимибом (%)
 Table 2. Decrease of LDL level on statin use in monotherapy and in combination with ezetimibe (%)

Схема терапии	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Симвастатин + эзетимиб	–	-46	-46	-56	–
Аторвастатин	–	-37	-42	-45	-54
Аторвастатин + эзетимиб	–	-53	-54	-56	-61
Розувастатин	–	-46	-52	-55	–
Розувастатин + эзетимиб	-56	-59	-63	-70	–

Физиологическая обоснованность. Как было сказано, прием эзетимиба с последующим снижением абсорбции холестерина в кишечнике приводит к компенсаторному усилению биосинтеза холестерина путем активации ГМГ-Ко-А-редуктазы. С другой стороны, прием статинов также связан с активацией компенсаторных механизмов, направленных на поддержание исходных уровней липидов. К таким механизмам относятся усиление абсорбции холестерина в кишечнике и активация пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9).

Применение комбинации низких или средних доз статинов и эзетимиба действует посредством комплементарных механизмов: снижение внутриклеточной концентрации холестерина с усилением захвата ХС ЛПНП гепатоцитами (статины) и снижение абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб). Эти механизмы действуют синергично («двойное ингибирование холестерина») и могут обеспечить такой же суммарный эффект, как от монотерапии статинами в высокой дозе – снижение уровня ХС ЛПНП на 45–65% от исходных значений [23].

Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом. Комбинированная терапия с использованием статина и эзетимиба, как правило, хорошо переносится пациентами. В исследовании IMPROVE-IT в группе пациентов, получающих симвастатин и эзетимиб, не было выявлено статистически значимого увеличения нежелательных побочных явлений в сравнении с группой монотерапии симвастатином [19]. Профиль побочных эффектов комбинированной терапии существенно не отличался от профиля каждого из препаратов в отдельности. По данным метаанализа 18 РКИ, включавших 14 497 пациентов, среди пациентов, получающих статин и эзетимиб, частота развития мышечных симптомов, повышения креатинкиназы и трансаминаз, гастроинтестинальных симптомов значимо не отличалась от таковой в группе пациентов, получающих статин в режиме монотерапии [24]. Более поздние метаанализы подтверждают полученные ранее данные [25].

Экономическая эффективность. Данные об экономической эффективности комбинированной гипохлипидемической терапии с использованием эзетимиба получены в зарубежных исследованиях, что затрудняет экстраполяцию результатов на национальную систему здравоохранения. Тем не менее анализ зарубежных данных позволяет выявить тенденции, которые, вероятно, будут справедливы и для РФ. По данным исследования в США, использование эзетимиба в дополнение к статину является экономически эффективным в рамках вторичной профилактики, а также при первичной профилактике у пациентов с уровнем ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л или СД [26]. Другие исследования подтверждают данные выводы, отмечая при этом, что одну из ключевых ролей в обеспечении экономической эффективности комбинированной терапии играет цена эзетимиба [27]. Появление на рынке генерических препаратов, безусловно, позволит сделать комбинированную терапию более доступной для пациентов и менее затратной для системы здравоохранения.

Эффективность комбинированной терапии «статин + эзетимиб» в достижении целевых значений липидов.

Комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия позволяет достаточно эффективно снижать уровень ХС ЛПНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов (табл. 2) [28, 29].

Кроме того, использование эзетимиба в комбинации с максимальными дозами аторвастатина или розувастатина позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 60–70% от исходных значений, что представляет собой ценный инструмент в достижении целевых значений ХС ЛПНП среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Применение комбинированной терапии статином и эзетимибом способствует более эффективному достижению целевых значений липидов по сравнению с монотерапией статинами. В исследовании N. Wu и соавт. продемонстрировано, что в группе комбинированной терапии аторвастатином в дозе 20 мг и эзетимибом частота достижения целевых значений ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л была значимо выше в сравнении с группой монотерапии аторвастатином в дозе 40 мг – 79,2% против 50% ($p=0,016$) [30]. В крупном исследовании J. Foody и соавт. ($n=17\ 830$) показано, что в условиях реальной клинической практики наиболее эффективным подходом для достижения целевых значений ХС ЛПНП является добавление эзетимиба к статину (справедливо для симвастатина, аторвастатина и розувастатина), а не титрация дозы статина до максимально возможной [31]. По данным регрессионного анализа, добавление эзетимиба к статину ассоциировалось с увеличением вероятности достижения целевых значений ХС ЛПНП в 2,5–3,2 раза. Аналогичные данные были получены в анализе 17 РКИ, проведенном V. Ambegaonkar и соавт. [32]. Добавление эзетимиба к статину приводило к достижению целевых значений липидов в 75,9% случаев, в то время как удвоение дозы статина – в 44,3%.

Таким образом, добавление эзетимиба к статину является наиболее эффективной стратегией достижения целевых уровней липидов даже при использовании средних и высоких доз высокоэффективных статинов [33].

Эзетимиб в современных рекомендациях

В соответствии с актуальными международными рекомендациями назначение эзетимиба возможно как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Так, в соответствии с рекомендациями EAS 2016 г. и национальными рекомендациями 2017 г. монотерапия эзетимибом возможна в случае доказанной непереносимости статинов (класс рекомендаций – Па; уровень доказательности – С) [13, 14]. В рамках комбинированной гипохлипидемической терапии назначение эзетимиба рекомендуется в дополнение к статину (on top) в случае недостижения целевых значений липидов. В консенсусном документе EAS и Европейского общества кардиологов 2017 г. по использованию ингибиторов PCSK9 назначение эзетимиба также рекомендовано пациентам высокого риска, имеющим на фоне не максимально переносимой терапии статинами уровень ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л, и пациентам очень высокого риска, имеющим уровень ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л на фоне приема статина в максимально переносимой дозе [34].

Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии 2018 г. предполагают

назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимой дозе статинов у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, не достигающими целевого уровня ХС ЛПНП (класс рекомендаций – IIb; уровень доказательности – В). Более того, согласно данным рекомендациям, комбинированная терапия средними дозами статинов и эзетимибом потенциально может снижать кардиоваскулярный риск сопоставимо с монотерапией высокими дозами статинов. Таким образом, оправдано добавление эзетимиба к терапии средними дозами статинов у пациентов, которым показана, но по каким-либо причинам невозможна высокодозовая терапия статинами при уровне ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л [15].

В обновленном консенсусном документе Американского колледжа кардиологии по нестатиновой гиполипидемической терапии 2017 г. приведен перечень ситуаций, в которых назначение эзетимиба в качестве дополнения к статину является наиболее оправданным [35]:

- необходимость дополнительного снижения ХС ЛПНП до целевых значений менее 25%;
- острый коронарный синдром в предшествующие 3 мес;
- возраст старше 75 лет;
- сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- курение;
- СД;
- инсульт в анамнезе;
- снижение скорости клубочковой фильтрации;
- заболевание периферических артерий;
- коронарное шунтирование в анамнезе.

Заключение

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия позволяет эффективно снижать уровень ХС ЛПНП на 44–53% и достигать индивидуальных целевых уровней ХС ЛПНП. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Воспроизведенный (генерический) препарат эзетимиба Отрио, таблетки 10 мг (АО «Акрихин», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол® 10 мг («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия). Применение препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит сделать комбинированную терапию гиперхолестеринемий более доступной и увеличит частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (в том числе при семейной гиперхолестеринемии, хронической болезни почек и СД 2-го типа) [23].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Ежов М.В., Близнак С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование Айсберг – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 4 (29): 5–17.
[Ezhov M.V., Blizniuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Rasprostranennost' giperkholesterinemii i primeneniia statinov v ambulatornoi praktike v Rossiiskoi Federatsii. Issledovanie Aisberg – diagnostirovanie patsientov s giperkholesterinemiei v usloviakh ambulatornoi praktiki na rannem etape s tsell'iu uluchsheniia serdechno-sosudistogo prognoza. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 4 (29): 5–17 (in Russian).]
2. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (4): 62–7.

- [Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D. et al. Raspredelenie pokazatelei lipidnogo spektra u muzhchin i zhenshchin trudospobnogo vozrasta v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia ESSE-RF za 2012–2014 gg. Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (4): 62–7 (in Russian).]
- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (3): 393–401. [Kontsevaia A.V., Balanova Ju.A., Imaeva A.E. et al. Ekonomicheskii ushcherb ot giperkholesterinemii na populiatsionnom urovne v Rossiiskoi Federatsii. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2018; 14 (3): 393–401 (in Russian).]
 - Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019. DOI: 10.1177/2047487318825350
 - Takase H, Dohi Y, Okado T et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest* 2012; 42 (12): 1287–94. DOI: 10.1111/eci.12000
 - Koh KK, Oh PC, Sakuma I et al. Vascular and metabolic effects of ezetimibe combined with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2015; 199: 126–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.016.
 - Ohbu-Murayama K, Adachi H, Hirai Y et al. Ezetimibe combined with standard diet and exercise therapy improves insulin resistance and atherosclerotic markers in patients with metabolic syndrome. *J Diabetes Investig* 2015; 6 (3): 325–33. DOI: 10.1111/jdi.12298
 - Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2018; 60 (2): 229–39. DOI: 10.1007/s12020-018-1541-4
 - Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatal Res* 2017; 47 (13): 1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
 - Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? *Eur J Pharmacol* 2010; 633 (1–3): 62–70. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.02.003
 - Hong N, Lee YH, Tsujita K et al. Comparison of the Effects of Ezetimibe-Statin Combination Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with and without Diabetes: A Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018; 33 (2): 219–27. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.219
 - Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39 (27): 2526–39. DOI:10.1093/eurheartj/ehy182
 - Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
 - Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3 (28): 5–22 (in Russian).]
 - Grundey SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation* 2018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
 - Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316 (12): 1289–197. DOI: 10.1001/jama.2016.13985
 - Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (8): 1105–13. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2751
 - Lee JH, Ko YG, Shin DH et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goal after endovascular treatment is associated with reduced cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2016; 63 (3): 756–63. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.09.059
 - Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
 - Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390 (10106): 1962–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0
 - Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393 (10170): 407–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
 - Ray KK, Bach RG, Cannon CP et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2310–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl180
 - Суусеков А.В., Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателя липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019; 59 (5S): 47–57. [Susekov A.V., Kobalava Zh.D., Gurevich V.S. et al. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia preparata ezetimiba Otrio (AO "AKRIKHIN", Rossiia) u patsientov vysokogo i ochen' vysokogo serdечно-sosudistogo riska, ne dostigshikh tsel'evykh znachenii pokazatelei lipidnogo obmena. Zaklyuchenie Soveta ekspertov. Kardiologiya. 2019; 59 (5S): 47–57. (in Russian).]
 - Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008; 101 (11): 1606–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.01.041
 - Luo L, Yuan X, Huang W et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern Med J* 2015; 45 (5): 546–57. DOI: 10.1111/imj.12706
 - Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. *J Med Eco* 2017; 20 (7): 723–31. DOI: 10.1080/13696998.2017.1320559
 - Suh DC, Griggs SK, Henderson ER et al. Comparative effectiveness of lipid-lowering treatments to reduce cardiovascular disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18 (1): 51–69. DOI: 10.1080/14737167.2018.1407246
 - Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination with Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease. (results from the Explorer Study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
 - Gryskiewicz KA, Coleman CI, Gillespie EL et al. Cost-Effectiveness Analysis of Combination Statin/Ezetimibe Therapy for the Treatment of Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Hospital Pharmacy* 2005; 40 (8): 687–92. DOI: 10.1177/001857870504000808
 - Wu NQ, Guo YL, Zhu CG et al. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers. *Lipids Health Dis* 2018; 17 (1): 265. DOI: 10.1186/s12944-018-0909-z
 - Foody JM, Toth PP, Tomassini JE et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 719–27. DOI: 10.2147/VHRM.S49840
 - Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis* 2014; 237 (2): 829–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105
 - Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA et al. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol* 2019; 108 (5): 487–509. DOI: 10.1007/s00392-018-1379-z
 - Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017; 38 (29): 2245–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw480
 - Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (14): 1785–822. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шапошник Игорь Иосифович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. преподавки внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: shaposhnik@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Генкель Вадим Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. преподавки внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: henkel-07@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Igor I. Shaposhnik – D. Sci. (Med.), Prof., South-Ural State Medical University. E-mail: shaposhnik@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Vadim V. Genkel – Cand. Sci. (Med.), South-Ural State Medical University. E-mail: henkel-07@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике

О.Н. Миллер¹, А.В. Сыров^{2,3}, В.Л. Дошчичин⁴, Т.В. Павлова⁵, А.В. Тарасов⁶

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

✉miller.olga@list.ru

Аннотация

В статье дана информация только о широко применяемых в российской клинической практике антиаритмических препаратах, к которым относятся пропафенон, амиодарон, соталол, лапаконитин. По каждому из препаратов существует определенное количество исследований, в которых оценивалась не только эффективность, но и безопасность их назначения. С одной стороны, лечение аритмий в клинической практике традиционно считается непростой задачей из-за обилия разновидностей аритмий, порой высокой агрессивности антиаритмиков с возможностью развития проаритмогенных и экстракардиальных осложнений. С другой – перед нами часто коморбидный пациент, имеющий не только выраженную структурную патологию сердца, но и другие сопутствующие состояния, что следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения того или иного нарушения ритма сердца. Необходимо помнить, что основным соображением назначения антиаритмических препаратов всегда должно являться равновесие между эффективностью и безопасностью лекарственного средства, поскольку надо четко представлять себе цель лечения и соблюдать все меры предосторожности во избежание еще больших проблем, чем та, по поводу которой проводится терапия.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, пропафенон, амиодарон, соталол, лапаконитин.

Для цитирования: Миллер О.Н., Сыров А.В., Дошчичин В.Л. и др. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 43–50. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190328

Lecture

Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice

Olga N. Miller¹, Andrei V. Syrov^{2,3}, Vladimir L. Doshchitsin⁴, Tatiana V. Pavlova⁵, Aleksei V. Tarasov⁶

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Consulting and Diagnostic Center №6, Moscow, Russia;

⁴Central State Medical Academy of the Russian Federation President's Executive Office, Moscow, Russia;

⁵Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁶National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

✉miller.olga@list.ru

Abstract

The article provides information only on antiarrhythmic drugs which are widely used in Russian clinical practice and include propafenone, amiodarone, sotalol and lappaconitine. There is a certain number of studies which investigated not only an efficacy but also a safety of each of these drugs. On the one hand, the treatment of arrhythmias in clinical practice has traditionally been considered a challenge because of the abundance of types of arrhythmias, and sometimes because of the aggressive action of antiarrhythmic drugs with the possibility of proarrhythmic and extracardiac complications. On the other hand, we often deal with a comorbid patient who has not only the evident structural disorder of the heart, but also comorbidity that should be considered when selecting the diagnostic algorithm and treatment regimen for a particular heart rhythm disorder. It is important to remember that a key point for a prescription of antiarrhythmic drugs should always be a balance between the efficacy and safety of the drug, since one must clearly realize the purpose of the treatment and take all precautions to avoid even more problems than those for which therapy is performed.

Key words: antiarrhythmic therapy, propafenone, amiodarone, sotalol, lappaconitine.

For citation: Miller O.N., Syrov A.V., Doshchitsin V.L. et al. Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 43–50. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190328

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одним из самых сложных разделов клинической кардиологии. Значительные трудности представляет не столько купирование, сколько предупреждение рецидивирования аритмий. Более того, применение того или иного антиаритмического препарата (ААП), направленное на устранение аритмии, может вызвать проаритмические эффекты и/или тяжелые осложнения. Важным аспектом становится желание самого пациента длительно применять ААП. Для этого необходимо ответить на вопрос, продлевает ли такое лечение его жизнь, ведет ли к улучшению ее качества, вызывает ли побочные и нежелательные эффекты? Наиболее важным следствием всех исследований, посвященных ААП, должен стать более обдуманный подход

к лечению конкретного НРС. При назначении ААП необходимо знать не только механизм действия препарата, но и помнить о том, что часто перед нами полиморбидный пациент. Несмотря на значительные успехи в разработке новых инвазивных технологий по лечению тахикардий, ААП остаются основными средствами для терапии. С позиций современной доказательной медицины оправданным является назначение только тех лекарственных средств, которые доказали не только свою эффективность, но и высокую безопасность по результатам многоцентровых клинических исследований. Однако недостаток доказательной базы определяет сложность выбора ААП и часто не позволяет в полной мере оценить безопасность препарата у конкретного пациента. Существен-

ные различия имеются и в инструкциях к препаратам, рекомендациях и реальной клинической практике. Кроме того, в рекомендациях, в том числе российских, большое внимание уделяется ААП, отсутствующим в российской клинической практике.

Цель статьи – обсуждение ААП, широко применяемых именно в России.

На практике до сих пор клиницисты используют классификацию E. Vaughan Williams [1], предложенную в 1984 г., которая имеет ряд недостатков:

- 1) является гибридной, поскольку класс I и IV – это блокаторы ионных каналов, класс II – блокаторы рецепторов, класс III – комбинированное действие на процессы реполяризации потенциала действия;
- 2) влияние, характерное для определенного класса веществ, может быть вызвано разными механизмами. Например, удлинение потенциала действия может быть следствием блокирования одного или нескольких калиевых каналов или активностью натриевых и кальциевых каналов;
- 3) предусматривает антиаритмическое действие в результате блокирования каналов и токов, однако не предусматривает, что и активация каналов или рецепторов может привести к антиаритмическому эффекту;
- 4) не является полной, так как не включает α -адреноблокаторы (АБ), холинергические агонисты, дигиталис и аденозин;
- 5) базируется на данных, полученных на здоровых тканях;
- 6) не учитывает того, что ААП могут оказывать свое влияние разным образом – замедляя тахикардию, прекращая таковую или предотвращая ее возникновение.

Классификация сильно упрощает проблему механизмов антиаритмического воздействия и тем самым может создать ошибочное впечатление о том, что мы знаем об этой проблеме больше, чем есть на самом деле.

Тем не менее она предлагает общую схему характеристики даже для препаратов, трудно поддающихся классификации, что делает ее удобной для практического применения. Различия в исследованном контингенте больных и характере аритмии позволяют рекомендовать тот или иной ААП одним пациентам и не рекомендовать другим, не распространяя данные какого-либо одного исследования на всю популяцию. Проведение антиаритмической терапии (ААТ) требует взвешенного подхода у пациентов, имеющих выраженное структурное поражение сердца (СПС). Однако мы часто манипулируем слишком широким и неоднозначным понятием «структурное поражение сердца». СПС не должно заменять конкретных клинических ситуаций при решении вопроса об индивидуальном выборе эффективного и безопасного ААП как для купирования, так и для профилактики тахиаритмии. Применительно к ААП IA, IC и IV классов противопоказаниями для назначения ААТ являются острый коронарный синдром, выраженная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) > 14 мм, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 40% и рубцовые изменения в миокарде.

Важнейшим для ААТ стало исследование CAST I (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) 1989 г. [2], в которое включили 1498 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), имевших ФВ ЛЖ > 40% и бессимптомные или малосимптомные желудочковые аритмии (ЖА); 755 больных получали терапию энкаинидом или флекаинидом, наиболее сильными ААП на тот период времени. 743 лица были включены в группу плацебо. Несмотря на успешное подавление ЖА у 70% пациентов, получавших энкаинид и флекаинид, исследование было остановлено досрочно, поскольку общая смертность за 10 мес увеличилась в 2,5 раза, в том числе аритмогенная – в 3,6 раза по сравнению с группой плацебо. Предполагалось, что больные в исследовании CAST I недостаточно тяжелые, в связи с чем

было начато исследование CAST II [3], в которое отбирались пациенты с давностью ИМ не более 3 мес и ФВ не более 40%. Допускалось наличие устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Проводилась терапия ААП IC класса морацизином (Этмозин®) в высоких дозах. Исследование также было остановлено досрочно, поскольку уже в первые две недели возросла кардиальная смертность (2,6% в сравнении с 0,5% в группе плацебо) и шансы на снижение долгосрочной летальности расценивались как невысокие. Впечатление, произведенное на медицинскую общественность исследованиями CAST I и II, оказалось огромным, на основании полученных данных стало складываться устойчивое представление об опасности применения любых ААП I класса, в любых дозах, при любых нарушениях ритма, у больных с любым структурным заболеванием сердца. Вместе с тем анализ результатов CAST показал, что механизмы проаритмического действия флекаинида и энкаинида могут быть специфичны для исследованной категории больных, т.е. при сочетании недавнего ИМ, сниженной ФВ ЛЖ и ЖА, поскольку в предшествующей базе данных по этим препаратам отсутствуют сведения о столь частой и серьезной проаритмии. Эти механизмы состоят в неоднородном замедлении проведения импульсов в миокарде желудочков, особенно на высоте ишемии, и в возникновении зон функциональных блокад в участках ишемизированного миокарда со сниженной лабильностью при внеочередном (более раннем) возбуждении миокарда в случае экстрасистолии, особенно при экстрасистолии типа R на T. При этом создаются условия для возникновения в миокарде волн re-entry, что может привести к фибрилляции желудочков [4]. В таких условиях ААП, которые увеличивают опасность появления зон функциональной блокады и одновременно экстрасистолии, действительно могут быть опасны. Дополнительное назначение β -АБ независимо от других факторов снижало аритмическую смертность на 33% ($p=0,036$). «Легкое» подавление ЖА (малыми и средними дозами препаратов) независимо от других факторов снижало аритмическую смертность на 41% ($p=0,003$) [5, 6].

Метаанализ К. Тео и соавт. 1993 г. касался исключительно больных острым ИМ [7]. По данным метаанализа, изучавшего результаты применения ААП I класса у 11,7 тыс. больных, разница в летальности с группой контроля оказалась сравнительно небольшой (5,6 и 5,0%; отношение рисков – ОР 1,14; $p=0,03$). Между тем результаты этого метаанализа легко распространились на всех больных со СПС, если не учитывать значительное число работ, в которых действие препаратов I класса изучено при довольно широком спектре заболеваний сердца и результаты оказались далеко не столь однозначными, как в исследованиях CAST. В 2006 г. опубликован крупный метаанализ рандомизированных исследований по медикаментозной ААТ, включивший 11,3 тыс. пациентов с различной патологией сердца и фибрилляцией предсердий (ФП) [8]. В нем показано, что препараты IC класса, как и амиодарон, не оказывали достоверного влияния на смертность в сравнении с плацебо. Лишь при сравнении всех ААП I класса амиодарон имел статистически значимое преимущество. Полученные результаты подчеркивают различия ААП IA и IC классов и не дают оснований отказываться от назначения препаратов IC класса у больных с умеренным органическим поражением сердца.

В разных публикациях понятие СПС трактовалось по-разному. На сегодняшний день выявлены (не столько в доказательных исследованиях, сколько эмпирическим путем) лишь отдельные категории больных, у которых риск развития проаритмического действия ААП I класса повышен. Помимо пациентов с ИМ в анамнезе и другими острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС), сюда относятся пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ

(ФВ ЛЖ < 40%), кардиомегалией, выраженной ГЛЖ > 14 мм (хотя этот критерий также выбран эмпирически), а также со злокачественными ЖА по T. Bigger [9]. В этой ситуации возможно применение β-АБ и амиодарона, поскольку доказаны их антифибрилляторные свойства. Однако у других категорий больных ААП I класса не только являются достаточно безопасными, но нередко оказываются эффективнее амиодарона и лучше переносятся.

Если обратиться к существующим на сегодняшний день рекомендациям по лечению нарушений ритма у различных категорий больных, то и в них запрет на использование ААП I класса у больных со СПС, особенно при наджелудочковых аритмиях, является далеко не столь категоричным, как принято считать. В частности, для препаратов IC класса существует определенное количество исследований, в которых оценивалась не только эффективность, но и безопасность у пациентов с различными органическими заболеваниями сердца. Речь идет о том, какая именно органическая патология сердца и какая степень выраженности таковой должны считаться противопоказаниями к применению конкретного ААП IC класса. На сегодня имеются серьезные выполненные с соблюдением современных принципов доказательной медицины исследования по препаратам IC класса, которые подтвердили возможность их применения у определенных групп больных с органической патологией сердца.

Кокрановский обзор [10] по эффективности и безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП после восстановления синусового ритма включил 59 исследований с участием 21 305 человек, в нем показано, что ААП IA, IC, III классов, также как и β-АБ, эффективны в сохранении синусового ритма. Однако некоторые из препаратов повышали риск побочных эффектов, включая проаритмии, в частности соталол, дизопирамид и хинидин могли увеличивать смертность. Возможное положительное влияние ААТ на риск развития инсультов, тромбоэмболий и сердечной недостаточности (СН) в обзоре не продемонстрировано.

Следует ли начинать ААТ в стационаре или амбулаторных условиях? Понятно, что основное беспокойство врачей вызывает риск развития серьезных нежелательных явлений, включая полиморфную ЖТ типа «пируэт». В большинстве исследований, например при ФП, фармакологическую кардиоверсию проводили в стационаре. Исключением составляют небольшие исследования, в которых применялся амиодарон вне стационара, перорально, в низкой дозе [11, 12]. Безопасность назначения ААП IC класса в амбулаторных условиях при ФП оценена P. Alboni и соавт. (2004 г.) [13], которые предложили практический алгоритм применения пропafenона и флекаинида при недавно возникшем эпизоде ФП. Пропafenон и флекаинид для купирования тахикардии назначались амбулаторно пациентам без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст составил 59±11 лет). Пропafenон в дозировке 600 мг назначен 101 пациенту при массе тела 70 кг или выше либо 450 мг при массе тела менее 70 кг. Флекаинид в дозе 300 мг принимали 64 пациента при массе тела 70 кг или выше и 200 мг при массе тела меньше 70 кг. Среднее время начала терапии после развития пароксизма ФП составило 36±93 мин. Синусовый ритм восстановился у 94% пациентов, среднее время – 113±84 мин. Пропafenон и флекаинид были равноэффективны. Авторы подчеркнули, что принимать решение о возможном начале терапии вне стационара следует индивидуально. У больных с «изолированной ФП» без СПС лечение препаратами IC класса может быть начато и в амбулаторных условиях. У пациентов, не страдающих дисфункцией синусового или атриовентрикулярного (АВ)-узла, при отсутствии блокад ножек пучка Гиса, синдрома удлинённого QT, синдрома Бругада или органического заболевания сердца, возможно само-

стоятельное применение пропafenона, т.е. использование стратегии «таблетка в кармане».

Несколько слов об основных ААП, которые представлены на российском фармацевтическом рынке и используются врачами в реальной клинической практике.

Пропafenон – ААП IC класса. Удлиняет время проведения по синоатриальному узлу и предсердиям. При применении пропafenона происходит удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS. За счет β-адреноблокирующих свойств препарат урежает частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся тахикардии. Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS более чем на 25% либо имеет место удлинение интервала PQ более чем на 50% по сравнению с исходными значениями, необходимо уменьшить дозу или отменить препарат. Действие его начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2–3 ч и длится 8–12 ч. Препарат принимают после еды. Для купирования пароксизма ФП пропafenон назначается внутрь в дозе 450–600 мг (стратегия «таблетка в кармане»). Обычно синусовый ритм восстанавливается в течение 2–6 ч. Внутривенно препарат вводится болюсно или в 5% растворе глюкозы в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 10–15 мин. Если синусовый ритм не восстановился, через 1,5–2 ч препарат можно ввести повторно в прежней дозе. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат по сравнению с пероральной формой, поскольку синусовый ритм восстанавливается в течение периода от 30 мин до 2 ч. Максимальная суточная доза для внутривенной формы препарата составляет 560 мг. Пропafenон имеет значительную доказательную базу, в том числе результаты нескольких российских исследований, показавших высокую эффективность и безопасность препарата. Важные данные по применению пропafenона получены в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ [14], которое подтвердило его высокую эффективность и безопасность при купировании пароксизмов ФП. Эффективность 600 мг пропafenона (Пропанорм®) при купировании пароксизма ФП составила 83,5%, а время восстановления синусового ритма – 220±60 мин при продолжительности пароксизма на момент приема препарата 22±12 ч.

По данным целого ряда плацебо-контролируемых исследований однократный пероральный прием 450–600 мг пропafenона является эффективным и безопасным при купировании пароксизма ФП. В исследовании G. Boriani и соавт. эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76%, а главное, препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности [15]. В метаанализе I. Khan [16] эффективность однократного перорального приема пропafenона в дозе 600 мг составила 56–83% и зависела от длительности пароксизма ФП. Внутривенная форма пропafenона более эффективна в течение первых 2 ч после введения, а в дальнейшем эффективность пероральной и внутривенной формы существенно не различались. В метаанализе V. De-nee и соавт. [17] сравнивалась эффективность перорального приема нагрузочной дозы амиодарона, соталола и пропafenона при купировании недавно возникшей ФП, где продемонстрировано преимущество в скорости восстановления синусового ритма перорального приема пропafenона в дозе 600 мг в течение первых 4 ч. В исследовании D. Antonelli и соавт. [18] изучались оптимальные дозы перорального пропafenона для восстановления синусового ритма (150, 300 и 600 мг) и наиболее эффективной оказалась дозировка именно 600 мг, при использовании которой через 8 ч пароксизм ФП был купирован у 77% пациентов. И.Ю. Лукьяновой и соавт. получены данные по высокой эффективности и безопасности внутривенной формы препарата Пропанорм® на этапе скорой медицинской помощи, составившей 73% в течение 1 ч [19].

В соответствии с действующими рекомендациями пропafenон показан и для плановой ААТ, в частности для профилактики рецидивов ФП у пациентов без СПС [20–22]. Начальная дозировка препарата составляет 150 мг 3 раза в сутки. Возможно увеличение дозы до 300 мг 2 раз в сутки, максимальная суточная доза составляет 900 мг. После начала лечения (или увеличения дозы пропafenона) необходима оценка электрокардиографии (ЭКГ) с анализом интервалов *PQ*, *QRS*. При их клинически значимом увеличении нужно уменьшить дозу или отменить препарат. Пропафенон существенно не удлиняет интервал *QT*. Комбинация с β -АБ или верапамилом повышает безопасность лечения, однако необходимо не допускать выраженной брадикардии менее 50 уд/мин.

Высокая эффективность и безопасность пропafenона при плановой ААТ ФП показана в более ранних исследованиях F. Bellandi и соавт. [23], T. Meinertz и соавт. [24], а также в российском исследовании ПРОСТОР [25], в котором приняли участие 304 пациента с пароксизмальной или персистирующей ФП и СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ ($FV \geq 50\%$), артериальной гипертензией, стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III ФК, которым с целью сохранения синусового ритма назначался или пропafenон, или амиодарон. Эффективность пропafenона через 12 мес терапии составила 55,7%, амиодарона – 56,4%. Частота госпитализаций как по поводу пароксизмов ФП, так и по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний между группами пациентов, принимающих пропafenон и амиодарон, не различалась. Обращает на себя внимание большая частота нежелательных явлений при приеме амиодарона, составившая 33,7% (гипо- и гипертиреоз, фотодерматоз, повышение уровня трансаминаз, удлинение интервала *QT*) против пропafenона – 1,97% (только брадикардия). Крайне редко при приеме пропafenона отмечаются синусовая брадикардия, АВ-блокады, нарушение внутрижелудочковой проводимости, металлический привкус, головокружение, тошнота. Совместное применение препарата с дигоксином с целью урежения ЧЖС может увеличивать концентрацию последнего на 60–270%. Использование антагониста витамина К (Варфарин) увеличивает концентрацию пропafenона в плазме на 39%.

Соталол – ААП, часто применяемый в реальной клинической практике по поводу различных аритмий и представляющий собой неселективный β -АБ, действующий как на β_1 - так и β_2 -адренорецепторы. Увеличивает длительность эффективных рефрактерных периодов в предсердных, желудочковых и дополнительных путях проведения (удлинение интервала *PQ* и *QT*, уширение комплекса *QRS*), а также урежает ЧЖС, например при ФП. Максимальный эффект на фоне приема препарата развивается в течение 2–3 дней. При дозировке соталола менее 160 мг таковой проявляет только свойства β -АБ, а дополнительные свойства ААП III класса отсутствуют. Принимать препарат следует за 1–2 ч до еды. Согласно Национальным российским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2013 г. с увеличением дозы соталола и при нарастании тяжести СН увеличивается опасность проаритмических осложнений, поэтому у больных с ХСН III–IV ФК нежелательно превышать суточную дозу 160 мг. Препарат не используется для купирования ФП из-за низкой эффективности и применяется только для плановой терапии тахикардии для сохранения синусового ритма [26].

В исследовании РАФАС изучалась эффективность удержания синусового ритма в течение года у пациентов с ФП после кардиоверсии [27]. Сравнивались соталол, хинидин в сочетании с верапамилом и плацебо. Хотя бы один рецидив ФП зарегистрирован по Теле-ЭКГ у 83% пациентов, получавших плацебо, у 67% – при приеме соталола и 65% –

при лечении хинидином в сочетании с верапамилом. Повторные эпизоды ФП отмечены у 77% пациентов группы плацебо, 49% – при использовании соталола и 38% – хинидина и верапамила. Таким образом, ААТ достоверно превзошла плацебо, а хинидин в сочетании с верапамилом оказался эффективнее соталола.

По данным A. Waldo и соавт., назначение соталола у пациентов с СН, перенесенным ИМ и ЖА при снижении частоты аритмий, к сожалению, приводило к повышению риска смерти [28]. Отмеченный ранее Кокрановский обзор C. Lafuente-Lafuente и соавт. по безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП также показал риск возможного увеличения риска смерти при терапии соталолом [10]. Таким образом, подавление аритмии само по себе не снижает, а может даже повышать риск смерти у отдельных категорий пациентов. Удлинение интервала *QT* при приеме соталола, носящее дозозависимый характер, повышает риск развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий.

Соталол экскретируется большей частью почками, и при хронической болезни почек период полувыведения препарата увеличивается, поэтому при клиренсе (Кл) креатинина (Kp) < 60 мл/мин требуется корректировать период между приемами соталола в соответствии с рекомендациями: при Кл $Kp > 60$ – 12 ч; Кл Kp 30–59 – 24 ч; Кл Kp 10–29 – 36–48 ч; Кл $Kp < 10$ – индивидуальный подбор. Дозу препарата следует уменьшать при уровне Kp в сыворотке крови выше 120 мкмоль/л согласно следующим рекомендациям: $Kp < 120$ мкмоль/л – обычная доза; 120–200 мкмоль/л – 3/4 обычной дозировки; 200–300 мкмоль/л – 1/2 обычной дозы; Kp 300–500 мкмоль/л – 1/4 обычной дозы. Терапия соталолом требует контроля артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, ЭКГ.

По аналогии с другими ААП в начале курса лечения соталолом и при изменении дозы препарата требуется дополнительное обследование, которое включает контроль функции почек, уровня электролитов плазмы крови, ЭКГ с оценкой интервала *QT*. При отмене препарата дозу требуется снижать постепенно, поскольку резкое прерывание терапии может привести к развитию ИМ и тяжелых аритмий. При тиреотоксикозе резкое прекращение приема препарата может усилить симптоматику. Пациент должен быть осведомлен о том, что ему необходимо обратиться к врачу при урежении пульса менее 50 уд/мин. При дисфункции ЛЖ препарат следует использовать с особой осторожностью. На фоне лечения дигоксином, диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и другими необходимо принимать препарат в более низкой начальной дозе, а затем подбирать ее в зависимости от клинической ситуации. При наличии гипокалиемии/гипомагниемии может возрастать степень удлинения интервала *QT*, и тогда увеличивается риск появления ЖТ типа «пируэт». Если у пациентов на фоне терапии появляются артериальная гипотензия (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), нарастающая брадикардия (ниже 50 уд/мин), ЖА, АВ-блокада, бронхоспазм, тяжелые функциональные нарушения почек и печени, необходимо снизить дозу соталола или прекратить его прием. Описаны случаи развития депрессии, нарушения сексуальной функции, головокружения, головной боли, тошноты, слабости, утомляемости и одышки. Не рекомендовано совместное применения с ААП IA и III классов.

Лапаконитина гидробромид (Аллапинин®) – ААП IC класса, является алкалоидом, получаемым из дикорастущего многолетнего растения аконита белоустого семейства лютиковых. Препарат может вызывать удлинение интервала *PQ*, расширение комплекса *QRS*, не влияет на продолжительность интервала *QT*, обладает ваголитическим действием на функцию синусового узла. При появлении синусовой тахикардии на фоне приема препарата возмож-

на комбинация с β -АБ. При приеме препарата внутрь эффект проявляется через 40–60 мин, достигает максимума через 80 мин и продолжается около 8 ч. Назначается ААП в дозе 25 мг каждые 8 ч, а при отсутствии терапевтического эффекта – по 25 мг каждые 6 ч. Возможно увеличение дозы до 50 мг каждые 6–8 ч. В соответствии с инструкцией к препарату максимальная суточная доза составляет 300 мг (12 таблеток). Однако лаптаконитин имеет малую широту терапевтического действия, поэтому возможно развитие тяжелой интоксикации. Препарат применяется только для лечения пациентов без СПС. Выраженные и довольно частые побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (головокружения, головная боль, атаксия, диплопия) значительно ограничивают его применение. Плацебо-контролируемых исследований с препаратом не проводилось, и данные о нем ограничены. Лаптаконитин не зарегистрирован в странах Западной Европы и Америке, поэтому препарат не включен в публикуемые международные рекомендации, обзоры и метаанализы. Официальная инструкция к нему отличается лаконичностью, что серьезно затрудняет принятие решения о возможном назначении препарата у отдельных групп пациентов.

Таким образом, отсутствие доказательной базы не позволяет в должной мере прогнозировать безопасность лаптаконитина в различных клинических ситуациях, что делает его препаратом резерва, который назначают пациентам в основном с вагусзависимыми аритмиями. Важно, что перед назначением лаптаконитина для исключения СПС требуется тщательное обследование пациента на предмет выявления ранних стадий ИБС, ГЛЖ и других скрыто протекающих заболеваний, в частности аритмогенной дисплазии правого желудочка, и таких наследственных аритмогенных синдромов, как синдром Бругада, синдром удлиненного и укороченного интервала QT. После назначения препарата контроль следует проводить через 1–2 ч после очередного приема разовой дозы путем регистрации ЭКГ. Удлинение комплекса QRS на величину более 50% от исходной недопустимо! Препарат выводится почками, при хронической болезни почек период полувыведения удлинится в 2–3 раза, при циррозе печени – в 3–10 раз. Кардинальные побочные эффекты препарата: расширение QRS > 50%, нарушения предсердной и желудочковой проводимости, функции синусового узла, артериальная гипотензия. Встречающееся в клинической практике назначение

комбинации соталола и аллапенина не имеет необходимой доказательной базы, ее безопасность неизвестна, поэтому не может быть рекомендована к применению.

Амиодарон – ААП III класса, является блокатором калиевых каналов, имеет дополнительные α - и β -адреноблокирующие свойства. Препарат урежает ЧЖС, замедляет синоатриальную, предсердную и АВ-проводимость, что приводит к удлинению интервалов PQ, QT, уширению комплекса QRS. Допустимое удлинение интервала QT – не более 500 мс или не более чем на 25% от исходной величины. Не оказывает отрицательного инотропного действия. Для купирования угрожающих жизни ЖА препарат вводится внутривенно из расчета 5–7 мг/кг массы тела в течение 10–15 мин. После купирования устойчивой мономорфной ЖТ необходимо продолжить внутривенную инфузию препарата на 5% растворе глюкозы: 360 мг за первые 6 ч, затем еще 540 мг за 18 ч. В дальнейшем показано продолжение лечения препаратом в таблетированной форме. Рекомендованная суточная доза внутривенно вводимого препарата 1200 мг.

При купировании ФП максимальный эффект амиодарона развивается через 12–24 ч, поэтому на сегодня стало очевидным, что он не является препаратом I-й линии для неотложной терапии недавно возникшего пароксизма, потому что в большинстве случаев не происходит быстрого купирования тахикардии при его внутривенном введении. Предпочтительно введение препарата через центральный катетер, поскольку высок риск развития флебитов. При инфузии более 1 ч через периферическую вену концентрация препарата не должна превышать 2 мг/мл. Необходимо помнить, что при инфузии амиодарона нельзя вводить через тот же катетер целый ряд препаратов, например амиофиллин, цефалоспорины, гепарин, раствор бикарбоната натрия. Необходимо соблюдать осторожность и помнить о взаимодействии с другими лекарственными средствами. В частности, хинолоны, макролиды, ААП I и III класса могут удлинять интервал QT и повышать риск ЖТ типа «пируэт». Совместное применение с дигоксином, β -АБ, верапамилем, клонидином увеличивает риск брадикардии, ухудшает АВ-проводимость и повышает риск остановки сердца. Амиодарон увеличивает концентрацию в крови варфарина и дабигатрана, что ассоциируется с повышенным риском кровотечения, а при сочетании с клопидогрелом подавляет антитромбоцитарный эффект последнего.

Терапевтические эффекты развиваются в среднем через неделю с момента приема препарата внутрь. Препарат накапливается в хорошо перфузируемых органах (печень, легкие и селезенка) и депонируется в жировой ткани. Применение «нагрузочных» доз направлено на более быстрое достижение антиаритмического эффекта. Основной путь выведения с желчью, так как амиодарон имеет низкий плазменный клиренс с незначительной почечной экскрецией. Начальная пероральная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг/сут до достижения общей суммарной дозы 10–12 г, а затем переходят на поддерживающую дозу, составляющую обычно 100–200 мг 1 раз в сутки. После прекращения приема длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев, препарат может определяться в плазме крови до 9 мес после отмены. Разрешается применение амиодарона при выраженной систолической СН (ФВ ЛЖ < 40%). Однако остаются сомнения в безопасности длительной терапии препаратом у больных с СН III–IV ФК по NYHA. В частности, исследование SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) показало отсутствие влияния амиодарона на выживаемость пациентов с СН и ФВ ≤ 35% [29]. Аналогичные результаты получены в метаанализе, включившем 8522 пациента с перенесенным в анамнезе ИМ и ХСН [30]. Перед началом длительного лечения необходимо исключить дисфункцию щитовидной железы, заболевания легких, провести консультацию окулиста, исключить гипокалиемию, которая должна быть скорректирована до начала терапии. На фоне приема препарата требуются контроль показателей функции печени, тиреотропного гормона (в том числе и в течение нескольких месяцев после его отмены), проведение рентгенологического исследования легких и функции внешнего дыхания каждые 6 мес. При появлении одышки и/или кашля необходимо неотложное выполнение исследования функции внешнего дыхания и рентгенографии легких, а при необходимости – компьютерной томографии легких для исключения пневмонита (легочного фиброза). При ухудшении зрения требуется исключить поражение зрительного нерва. Препарат часто вызывает тошноту, что может существенно ухудшать качество жизни пациентов. При приеме амиодарона нельзя находиться на солнце из-за повышения фоточувствительности.

С учетом сказанного плановая терапия амиодароном возможна только у пациентов, у которых применение всех других ААП противопоказано или неэффективно и положительный эффект от назначения превышает возможный риск побочных эффектов. Основным показанием для назначения амиодарона являются угрожающие жизни ЖА, что подтверждено рекомендациями FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) [31]. Широко применяемая практика купирования пароксизма ФП амиодароном у пациентов без СПС с дальнейшим плановым назначением препарата является не совсем верной на сегодняшний день, поскольку препарат проявляет свой антиаритмический эффект очень поздно, только к 24-му часу внутривенного введения.

Давайте разберем некоторые клинические ситуации. У пациентов со стабильным течением ИБС и нарушениями ритма в виде желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) препаратами 1-й линии являются β-АБ, их необходимо титровать до максимально возможной переносимой дозы, которая будет зависеть от ЧЖС и АД. При неэффективности β-АБ можно рассмотреть назначение соталола или амиодарона. У пациента с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП, с учетом данных исследования ПРОСТОР, за счет наличия β-блокирующих свойств пропafenона возможно применение такового для профилактики пароксизмов тахикардии у пациентов со стабильным течением ИБС, диастолической СН (ФВ ЛЖ > 40%), что нашло отражение в российских рекомендациях по лечению полимор-

бидных пациентов [32]. У больных с умеренной ГЛЖ < 14 мм препаратами выбора являются β-АБ, а при их неэффективности – пропafenон или комбинация этих ААП.

При выраженной СПС, о которой упоминалось ранее (острый коронарный синдром, ГЛЖ > 14 мм, ФВ ЛЖ < 40%, рубцовые изменения в миокарде), при любом НРС (ЖЭС, ФП, наджелудочковая тахикардия, ЖТ) начинать лечение следует с β-АБ и, если таковые в монотерапии неэффективны, то рассмотреть назначение соталола или амиодарона. При пароксизме ФП, наджелудочковой тахикардии или ЖТ у пациентов с нарушениями показателей гемодинамики на фоне тахикардии методом выбора является электрическая кардиоверсия.

У пациентов без СПС при отсутствии брадикардии применение пропafenона считается практически безальтернативным из-за солидной доказательной базы, подтверждающей высокий уровень эффективности и безопасности (IA). Наличие двух форм, пероральной и внутривенной, дает возможность применять препарат самостоятельно пациентом («таблетка в кармане»), врачом амбулаторного звена и врачом скорой медицинской помощи. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрое восстановление синусового ритма в сравнении с пероральной формой. При неэффективности пропafenона методами выбора в первые 48 ч с момента пароксизма ФП является либо электроимпульсная терапия, либо применение амиодарона, однако необходимо учитывать отсроченный антиаритмический эффект последнего.

При проведении плановой ААТ ФП препаратом выбора становятся пропafenон у пациентов без брадикардии и лапаконитин при вагусзависимых НРС, когда именно брадикардия провоцирует тахикардию. Для уменьшения риска проаритмий возможна комбинация этих препаратов с β-АБ или верапамилом, нельзя допускать развитие брадикардии менее 50 уд/мин. С учетом малой доказательной базы клинические эффекты при лечении лапаконитином могут быть непредсказуемыми. Соталола является препаратом выбора у пациентов с ИБС. Типичной ошибкой после восстановления синусового ритма считается плановое назначение сразу амиодарона. Он обладает целым рядом тяжелых внесердечных осложнений и должен быть препаратом резерва и назначаться на ограниченное время в минимально эффективной дозе (100–200 мг/сут), прежде всего у пациентов со СПС или готовящихся к хирургическому лечению аритмии. При угрожающей жизни ЖТ или ФЖ методом лечения является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. На время ожидания назначается амиодарон, в том числе в сочетании с β-АБ, хотя его эффективность в этой ситуации невелика.

Стоит ли назначать ААП у пациента без СПС с ЖЭС при отсутствии клинической картины? Ответ был дан в экспертном консенсусном документе по тактике и лечению ЖА EHRA/HRS/APHRS 2014 г. [33]. Отмечено, что в ряде работ продемонстрирована связь между нарушением функции ЛЖ и количеством ЖЭС, составляющим 10–25% от всех сердечных сокращений. ЖЭС без СПС имеет благоприятный прогноз и редкие одиночные и неустойчивые ЖА, у пациентов без СПС и наследственных аритмогенных синдромов при отсутствии клинической картины следует рассматривать как вариант нормы. Пациентам с бессимптомной или малосимптомной ЖЭС без СПС и наследственных аритмогенных синдромов не показана ААТ и радиочастотная абляция. Рекомендована беседа, касающаяся этиологии и прогноза заболевания.

Еще одна проблема, которую необходимо обсудить, – это беременные женщины без СПС, но имеющие синусовую тахикардию и/или экстрасистолию. Синусовая тахикардия у беременных диагностируется при частоте 100 уд/мин и более. В большинстве случаев она носит экстракардиальный характер, и такие пациентки в активной ААТ не нуж-

даются. Надо выявить и устранить провоцирующие факторы, влияющие на возникновение тахикардии и экстрасистолии. Если синусовая тахикардия или ЖЭС сопровождаются выраженной симптоматикой, препаратами выбора являются кардиоселективные β -АБ (кроме атенолола), которые можно назначать со II триместра. Если у беременной имеет место сердечно-сосудистое заболевание, то упорная синусовая тахикардия с частотой 120 уд/мин и выше является прогностически неблагоприятным симптомом, так как в этих случаях может быстро развиться СН. В подобных ситуациях также показано назначение кардиоселективных β -АБ (метопролол), особенно у беременных с ЖЭС и систолической дисфункцией ЛЖ. В подавляющем большинстве случаев наджелудочковая экстрасистолия сердца и ЖЭС не являются противопоказанием к естественным родам и не требуют медикаментозного лечения. С целью профилактики плохо переносимых экстрасистол, сопровождающихся выраженной вегетативной симптоматикой, возможно назначение метопролола сукцината, пропafenона, прокаинамида, соталола, согласно классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода FDA. Таким образом, в случае выявления доброкачественных аритмий следует успокоить пациенток и исключить из употребления обладающие стимулирующим действием кофеин, алкоголь, табакокурение и т.д. Другие симптомные аритмии рекомендовано лечить методом катетерной абляции до наступления беременности в случае ее планирования [34].

Лечение аритмий в клинической практике традиционно считается непростой задачей. В значительной степени это действительно так благодаря обилию разновидностей аритмий и их сочетаний, достаточно высокой агрессивности ААТ и риску серьезных осложнений. Согласно Р. Фогоросу основными принципами ААТ являются:

- 1) необходимость избегать назначения ААП всегда, когда это возможно. Использование ААП оправданно в 2 случаях: при потенциально опасной для жизни аритмии и выраженной симптоматике;
- 2) необходимость устанавливать агрессивность терапии в строгом соответствии с целью лечения;
- 3) важность соблюдения всех мер предосторожности при использовании ААП [35].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Vaughan Williams EM. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129–47.
2. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406–12.
3. Greene H, Roden D, Katz R et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II. J Am Coll Cardiol 1992; 19 (5): 894–8.
4. Pratt C, Brater D, Harrell F et al. Clinical and regulatory implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Am J Cardiol 1990; 65: 103–5.
5. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: mortality results. JAMA 1982; 247: 1707–14.
6. Friedman LM, Byington RP, Capone RJ et al, for the Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1–8.
7. Teo K, Yusuf S, Furberg D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993; 270 (13): 1589–95.
8. Burgess C, Kilborn J, Keech C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. Eur Heart J 2006; 27 (23): 2846–57.
9. Bigger T. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: Targets for treatment. Am J Cardiol 1983; 52: 47–54.

10. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero M, Bergmann J, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD005049.
11. Grönfeld G, Ehrlich J, Hohnloser S. Comparison of outpatient vs inpatient direct current cardioversion of atrial fibrillation: safety, efficacy and cost savings. Eur Heart J (Suppl.) 2003; 19-24.
12. Istomina T, Serdechnaya E, Kulminkaya L et al. Efficacy and safety of sinus rhythm restoration with amiodarone and propafenone in out patients, economic aspects. Rational Pharmacother Cardiol 2010; 6 (6): 779–88.
13. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill in pocket" approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–91.
14. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9. [Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskii A.V. et al. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistuiushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEJ" – otkrytoe, mul'tisentrovoe, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2005; 4 (4): 66–9 (in Russian).]
15. Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. Chest 1995; 108: 355–8.
16. Khan I. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2001; 37 (2): 542–7.
17. Deneer V, Borgh M, Kingma J et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004; 26 (2): 66–78.
18. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah 1999; 136 (11): 857–9.
19. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М., Козырева А.Г. Изучение эффективности и безопасности препаратов для медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. Скорая медицинская помощь. 2017; 4: 43–7. [Luk'ianova I.Yu., Kuznetsov A.V., Komarnitskii V.M., Kozyreva A.G. Izuchenie effektivnosti i bezopasnosti preparatov dlia medikamentoznoi kardioversii u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii na dogospital'nom etape. Skoraiia meditsinskaia pomoshch'. 2017; 4: 43–7 (in Russian).]
20. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.
21. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017. [Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Klinicheskie rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i elektrokardiomuliatzii (VNOA) v sotrudnichestve s Rossiiskim Kardilogicheskim obshchestvom (RKO) i Assotsiatsii serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii (ASSKh). 2017 (in Russian).]
22. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).
23. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. Am J Cardiol 2001; 88 (6): 640–5.
24. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). Am J Cardiol 2002; 90 (12): 1300–6.
25. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма®) и амиодарона (кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОП. Рос. кардиол. журн. 2010; 4: 56–72. [Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (propanorma®) i amiodarona (kordarona®) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arteriial'noi gipertonii, ishemiicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sohranennoi sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka. Mnogotsentrovoye otkrytoe randomizirovannoye, prospektivnoye, sravnitel'noye issledovanie PROSTOP. Ros. kardiolog. zhurn. 2010; 4: 56–72 (in Russian).]

26. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14, 7 (81). [Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNМОТ po diagnostike i lecheniu KhSN (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14, 7 (81) (in Russian).]
27. Fetsch T, Bauer P, Engbering R et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J 2004; 25: 1385–94.
28. Waldo A, Camm A, de Ruyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet 1996; 348: 7–12.
29. Bardy G, Lee K, Mark D et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352 (3): 225–37.
30. Piccini J, Berger J, O'Connor C. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2009; 30: 1245–53.
31. RxList, amiodarone.
32. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2017; 16 (6). [Komorbidnaia patologiya v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6) (in Russian).]
33. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. Europace 2014; 16 (9): 1257–83.
34. Adamson D, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy Heart 2007; 93 (12): 1630–6.
35. Фогорос Р. Антиаритмические средства. М.: Бином, 2009. [Fogoros R. Antiaritmicheskie sredstva. M.: Binom, 2009 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Миллер Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии, эндокринологии и проф. патологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: miller.olga@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-1757>

Сыров Андрей Валентинович – канд. мед. наук, ассистент каф. общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ КДЦ №6

Дошцин Владимир Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: vlad.dos@mail.ru

Павлова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ

Тарасов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБОУ НМИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Olga N. Miller – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: miller.olga@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-1757>

Andrei V. Syrov – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia, Consulting and Diagnostic Center №6

Vladimir L. Doshchitsin – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the Russian Federation President's Executive Office. E-mail: vlad.dos@mail.ru

Tatiana V. Pavlova – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University

Aleksei V. Tarasov – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Комплексный подход к лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Место ривароксабана

Т.Е. Морозова[✉], Н.А. Коньшко

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

[✉]temorozova@gmail.com

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца, взаимосвязанное со старением. Диагностика ФП требует документирования эпизода с регистрацией типичного рисунка электрокардиограммы. Профилактика инсульта имеет первостепенное значение у пациентов с ФП. Неклапанная ФП увеличивает риск инсульта в 3–5 раз, особенно у пожилых пациентов, создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения, отрицательно влияя на качество жизни пациентов. Основные принципы ведения пациентов с ФП: контроль частоты и/или ритма для обеспечения стабильной гемодинамики и облегчения симптомов; оценка и коррекция факторов, способствующих развитию, поддержанию и рецидивированию ФП; оценка риска тромбоэмболических осложнений (инсульта) и назначение антикоагулянтной терапии. Использование оральных антикоагулянтов показано у всех пациентов с неклапанной ФП, кроме пациентов с низким риском инсульта на основании шкалы CHA2DS2-VASc или при наличии абсолютных противопоказаний к приему антикоагулянтной терапии. В настоящее время имеются данные научных исследований, иллюстрирующие относительные преимущества представителей нового подкласса пероральных антикоагулянтов, например высокоселективного прямого ингибитора фактора Ха – ривароксабана (Ксарелто), обладающего рядом клинических и практических преимуществ по сравнению со стандартной терапией при лечении пожилых пациентов с неклапанной ФП.

Ключевые слова: неклапанная фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

Для цитирования: Морозова Т.Е., Коньшко Н.А. Комплексный подход к лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Место ривароксабана. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 51–56. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190436

Lecture

Complex approach to the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. Place rivaroxaban

Tatiana E. Morozova[✉], Natalia A. Konyshko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]temorozova@gmail.com

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder associated with aging. Diagnosis of AF requires documentation of the typical electrocardiogram pattern registration. Diagnosis of AF before complications is a recognized priority in the prevention of cardioembolic stroke. Non-valvular atrial fibrillation increases the risk of stroke by three to five times, especially in elderly patients, creating a significant load on the health care system, negatively affects the quality of life of patients. The basic principles of the supervision of patients with AF: emergency control of the frequency and/or rhythm to ensure stable hemodynamics and symptom relief; assessment and correction of factors contributing to the development, maintenance and recurrence of AF; assessment of the thromboembolic complications risk (stroke) and the anticoagulant therapy appointment. The use of oral anticoagulants is indicated in all patients with non-valvular AF, except for patients with low risk of stroke on the basis of the CHA2DS2-VASc scale or in the presence of absolute contraindications to anticoagulant therapy. Currently, there are research data illustrating the relative advantages of representatives of the new subclass of oral anticoagulants, for example, highly selective direct inhibitor of factor XA – rivaroxaban (Xarelto), which has a number of clinical and practical advantages over standard therapy in the treatment of elderly patients with non-valvular AF.

Key words: non-valvular atrial fibrillation, new oral anticoagulants, rivaroxaban.

For citation: Morozova T.E., Konyshko N.A. Complex approach to the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. Place rivaroxaban. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 51–56. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190436

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне устойчивой взаимосвязи со старением населения ожидается удвоение числа больных в ближайшие 50 лет. Согласно прогностическому исследованию, распространенность ФП в США, по оценкам 5,2 млн респондентов, увеличится до 12,1 млн к 2030 г. [1, 2]. Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире. ФП независимо ассоциируется с 2-кратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным – среди мужчин. Летальность, связанная с инсультом, может быть в значительной степени снижена при помощи антикоагулянтной терапии. Другие стратегии, основанные на принципах современной доказательной медицины, такие как

контроль ритма и контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), способствуют редукции симптомов, связанных с ФП, а также могут оказывать положительное влияние на функцию левого желудочка, не выявили своего преимущества в уменьшении заболеваемости и риска смерти от сердечно-сосудистых причин (декомпенсация СН, внезапная смерть) [3, 4].

Факторы риска возникновения и осложнений ФП

Патогенетическими факторами риска (ФР), способствующими возникновению ФП и ее осложнений, а также осложняющими антикоагулянтную терапию у пожилых пациентов с ФП, являются:

- функциональные и структурные заболевания пери-, эндо- и миокарда;
- заболевания коронарных и крупных сосудов врожденно- или приобретенного характера, способствующие развитию интерстициального и заместительного фиброза, жировой и воспалительной инфильтрации;

Таблица 1. Формы ФП Table 1. Types of atrial fibrillation (AF)	
Клапанная ФП	НФП
<ul style="list-style-type: none"> • механических протезов клапанов сердца • среднетяжелого митрального стеноза (обычно ревматического происхождения) 	<ul style="list-style-type: none"> • сенильные аортальные пороки • недостаточность митрального клапана • недостаточность трехстворчатого клапана • биопротезы клапанов сердца

- возраст старше 75 лет вследствие уменьшения количества кардиомиоцитов, нарушения межклеточных связей в миокарде предсердий и сопутствующих нарушений проводимости;
- артериальная гипертензия (АГ);
- СН II–IV функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- гипо- и гиперфункция щитовидной железы;
- избыточная масса тела, ожирение и сахарный диабет наблюдаются у 20–25% больных с ФП;
- хроническая обструктивная болезнь легких встречается у 10–15% больных с ФП и является маркером сердечно-сосудистого риска в целом;
- апноэ во время сна, особенно в сочетании с АГ, сахарным диабетом и структурным заболеванием сердца;
- хроническая болезнь почек отмечается у 10–15% больных с ФП;
- употребление этанола.

Оценка и коррекция факторов, способствующих развитию, поддержанию и рецидивированию ФП, является одним из ключевых принципов ведения данной группы пациентов [3, 4].

Классификация ФП

В зависимости от клинической картины, длительности и вероятности спонтанного купирования эпизодов аритмии традиционно выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и постоянная формы.

Согласно клинической классификации выделяют ФП: вторичную на фоне структурной патологии сердца, очаговую, полигенную, постоперационную, у пациентов с митральным стенозом или протезами клапанов, у спортсменов, моногенную.

Традиционно у пациентов с ФП выделяют клапанную и неклапанную формы аритмии (табл. 1). На данный момент термин «неклапанная ФП» (НФП) является устаревшим. Так, в новых Европейских рекомендациях по лечению пациентов с ФП 2016 г. отсутствует деление ФП на клапанную и неклапанную формы; вместо этого основной акцент делается на специфические заболевания клапанов, лежащие в основе развития аритмии [4]. Строго говоря, под определением НФП подразумевается отсутствие механических клапанов сердца и среднего-тяжелого митрального стеноза, согласно критериям исключения рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) III фазы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики инсульта при НФП.

НФП увеличивает риск инсульта в 3–5 раз, особенно у пожилых пациентов, создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения, отрицательно влияет на качество жизни пациентов [5–9].

Диагностика ФП

Диагностика ФП требует документирования эпизода с регистрацией типичного рисунка электрокардиограммы (ЭКГ):

- нерегулярные интервалы RR (поэтому ФП иногда называют «абсолютной» аритмией), т.е. нет периодических повторений продолжительности интервалов RR;
- отсутствие отчетливых зубцов P на ЭКГ, в отдельных отведениях, чаще всего в отведении V₁, иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий;

- длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий (f-волн), обычно изменчивая и составляет менее 200 мс (более 300 уд/мин).

Наличие ФП, зарегистрированной на ЭКГ, является диагностическим критерием в упомянутых ниже исследованиях и обоснованных клинических рекомендациях. При диагностике ФП оцениваются эпизоды длительностью не менее 30 с. ФП может сопровождаться клинической симптоматикой или протекать бессимптомно. Многие пациенты с ФП имеют одновременно симптомные и асимптомные пароксизмы, однако риск тромбоэмболических осложнений остается высоким как при симптомных, так и при бессимптомных эпизодах ФП [10–13].

Методы динамического клинического контроля электрической активности сердца включают стандартную ЭКГ, которую проводят в плановом порядке или при появлении симптомов, суточное мониторирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), передачу ЭКГ по телефону, внешние записывающие устройства, которые активируются больным или автоматически, а также имплантируемые петлевые регистраторы. Регистрация ЭКГ является наиболее доступным эффективным способом диагностики устойчивых форм ФП. У пациентов пожилого и старческого возраста в условиях круглосуточного медицинского наблюдения выявляемость ФП улучшают ежедневные кратковременные записи ЭКГ. Для диагностики коротких самопроизвольно купирующихся пароксизмов ФП используется длительное мониторирование ЭКГ в течение 72 ч и более, что необходимо для выявления ФП после перенесенного инсульта. У больных, перенесших инсульт, обследование по ступенчатой схеме (недлительная регистрация ЭКГ 5 раз в день, однократное суточное мониторирование ЭКГ в течение суток, а затем 7 дней) на каждом этапе позволяет в равной степени повысить частоту диагностики ФП. Суточное мониторирование в течение 7 дней или регистрация ЭКГ ежедневно и при появлении симптомов позволяют документировать аритмию примерно в 70% случаев; отрицательные результаты этих исследований позволяют предсказать отсутствие ФП с точностью 30–50%. Недиагностированная ФП наиболее часто встречается у людей старше 75 лет и пациентов с СН [10–15].

После установленного диагноза ФП дальнейшее мониторирование ЭКГ рекомендовано с целью оценки: возможных прочих нарушений ритма и проводимости, прогрессии ФП, частоты желудочкового ритма, эффективности медикаментозной антиаритмической терапии или катетерной абляции для сохранения синусового ритма.

Установление диагноза ФП до того, как разовьется первое осложнение, является общепризнанным приоритетом при профилактике кардиоэмболического инсульта. Последние данные, полученные в эпидемиологических исследованиях пациентов с имплантированными устройствами и с применением суточного мониторирования ЭКГ, подтверждают предположение о том, что даже короткие бессимптомные эпизоды ФП увеличивают риск инсульта. Поэтому у всех больных в возрасте 65 лет и старше для своевременной диагностики ФП рекомендуется периодический скрининг с помощью регистрации гемодинамических параметров (характеристик пульса, ЧСС, артериального давления) и ЭКГ (в том числе мониторинга) для верификации диагноза [14, 15].

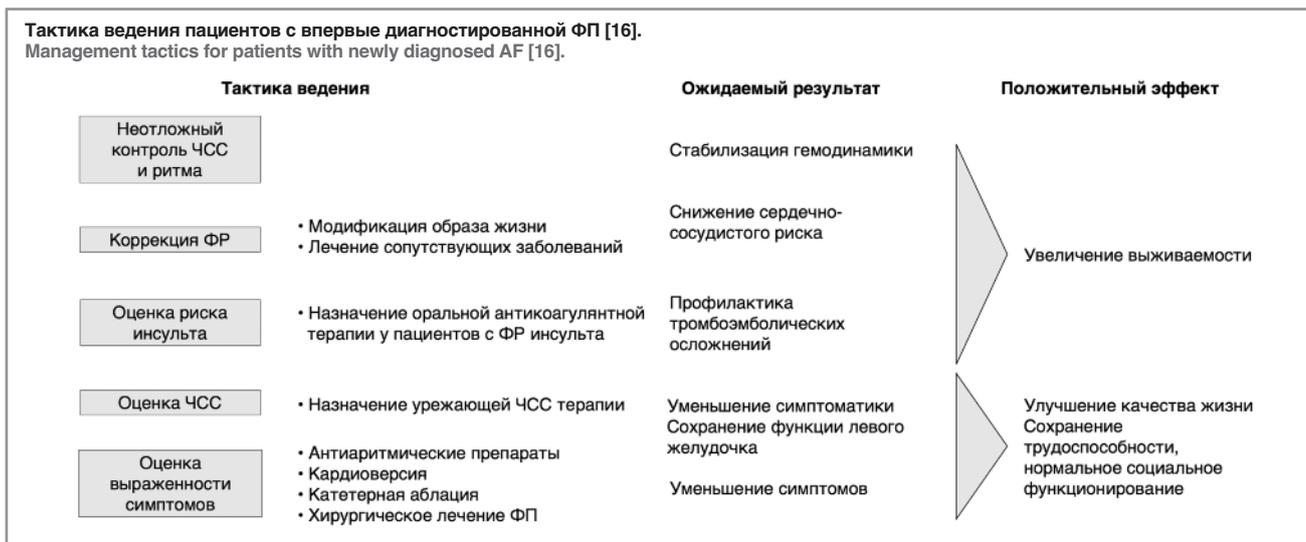


Таблица 2. Клинические ФР инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии по шкале CHA2DS2-VASc
Table 2. Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack and systemic embolism according to CHA2DS2-VASc scale

ФР по CHA2DS2-VASc	Баллы
Застойная СН Признаки/симптомы СН или объективные доказательства снижения фракции выброса левого желудочка	+1
АГ Артериальное давление в состоянии покоя >140/90 мм рт. ст. по крайней мере при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	+1
Возраст 75 лет или старше	+2
Сахарный диабет Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
Перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоземболия	+2
Сосудистые заболевания Перенесенный ИМ, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
Возраст 65–74 года	+1
Пол (женский)	+1

Комплексный подход к лечению

Первоначальная оценка должна проводиться при первом контакте с медицинским работником, при любых обстоятельствах, позволяющих осуществить регистрацию и анализ ЭКГ. Следует учитывать ключевые принципы, на которых основываются оценка клинического статуса и выбор дальнейшей тактики у пациентов с впервые диагностированной ФП (см. рисунок) [16].

Основные принципы ведения пациентов с ФП:

1. Экстренный контроль частоты и/или ритма для обеспечения стабильной гемодинамики и облегчения симптомов.
2. Оценка и коррекция факторов, способствующих развитию, поддержанию и рецидивированию ФП.
3. Оценка риска тромбозомболических осложнений и назначение антикоагулянтной терапии.
4. Оценка частоты ритма и назначение лечения для ее контроля.
5. Оценка симптоматики ФП и решение о тактике контроля ритма.

Многочисленные клинические исследования показали, что стратегическая цель сохранения синусового ритма (контроль ритма) не обеспечивает преимуществ над подходом контроля частоты желудочковых сокращений (контроль частоты). Доказанной эффективностью в данных

аспектах обладают следующие препараты, применяемые под контролем гемодинамических и электрокардиографических параметров: новокаинамид (перорально и внутривенно), амиодарон (внутривенно и перорально), пропранолон (перорально). В России применяется ряд отечественных антиаритмических препаратов: лаптаконитина гидробромид (Аллапинин), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этагизин), морицизина гидрохлорид (Этмозин), нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан), прокаинамид (Новокаинамид), которые не используются в других странах Европы [3, 4, 17–19].

Профилактика инсульта

Важной задачей при оценке пациентов с впервые выявленной ФП являются оценка риска тромбозомболических осложнений (инсульта) и назначение антикоагулянтной терапии. В настоящее время доказано, что терапия оральными антикоагулянтами может предотвращать большинство ишемических инсультов у пациентов с ФП и способствует увеличению продолжительности жизни. Данный подход превосходит по эффективности терапию ацетилсалициловой кислотой или отсутствие приема антикоагулянтов у пациентов с различными ФР инсульта. Использование оральных антикоагулянтов показано у всех пациентов с НФП, кроме пациентов с низким риском инсульта на основании шкалы CHA2DS2-VASc (табл. 2). Низкий риск определяется как CHA2DS2-VASc=0, а также женский пол без других ФР или наличие абсолютных противопоказаний к приему антикоагулянтной терапии.

Выбор антикоагулянтов

Оральная антикоагулянтная терапия показана:

- всем мужчинам с ФП с риском 2 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбозомболий;
- всем женщинам с ФП с риском 3 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбозомболий;
- должна рассматриваться для всех мужчин с ФП с риском 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc и для всех женщин с ФП с риском 2 балла для профилактики тромбозомболий.

Антагонисты витамина К (АВК). АВК, в частности варфарин, являются стандартом лечения для снижения риска инсульта у пациентов с ФП на протяжении более 50 лет. Повышение эффективности антикоагулянтной терапии и снижение риска геморрагических осложнений являются ключевым звеном при выборе тактики лечения.

Снизить ФР кровотечения у всех пациентов с НФП, принимающих оральные антикоагулянты, следует путем рациональной терапии АГ, уменьшения продолжительности и интенсивности сопутствующей антитромбоцитарной те-

рапии и терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, лечения анемии, устранения причин кровопотери, поддержания стабильных значений международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получающих АВК, и отказа от употребления алкоголя.

ПОАК. При назначении оральной антикоагулянтной терапии пациентам при отсутствии противопоказаний предпочтение должно отдаваться ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан*) вместо АВК. Назначение ПОАК не рекомендуется у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (уровень доказанности В) и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом (уровень доказанности С).

В настоящее время имеются данные научных исследований, иллюстрирующие относительные преимущества представителей подкласса прямых ПОАК, например, высокоселективного прямого ингибитора фактора Ха – ривароксабана (Ксарелто), обладающего рядом клинических и практических преимуществ по сравнению со стандартной терапией при лечении пожилых пациентов с НФП. В крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROCKET AF с участием 1178 лечебных учреждений в 45 странах и рандомизацией 14 264 пациентов с ФП с ФР инсульта (балл по шкале CHADS₂≥2) показан положительный клинический эффект применения ривароксабана, статистически значимо превосходящий эффект от применения варфарина по частоте инсульта/системной эмболии среди пациентов в популяции безопасности. В этой же группе пациентов показаны значимое снижение суммарной частоты инсульта, системных тромбоэмболий и тенденция к снижению смертности от всех причин в группе ривароксабана в сравнении с варфарином [10–15].

Профиль безопасности представителя ПОАК – ривароксабана. Частота первичной конечной точки безопасности (частота больших и небольших клинически значимых кровотечений) оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила 14,9 и 14,5% в год соответственно (относительный риск 1,03; $p=0,44$). Следует отметить, что в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина было отмечено статистически значимое снижение относительного риска фатальных и внутричерепных кровотечений, а также кровотечений из жизненно важных органов. При этом важно подчеркнуть, что средний возраст пациентов в исследовании ROCKET AF составил 73 года, а 44% включенных в исследование пациентов были в возрасте 75 лет и старше. Анализ подгрупп, сформированных по возрасту, полу, величине клиренса креатинина, количеству ФР, наличию опыта приема АВК, инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, не выявил значимых отличий от основных результатов исследования ROCKET AF.

В официальных нормативных документах (Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации ритма сердца, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Европейской ассоциации по изучению инсульта, Российского кардиологического общества) ривароксабан был одобрен к применению для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с НФП. Применение ривароксабана не требует регулярного мониторинга лабораторных параметров свертывающей системы крови. Ривароксабан по данному показанию рекомендовано принимать ежедневно однократно во время приема пищи, что отличает его от других ПОАК, зарегистрированных в Российской Федерации, – апиксабана и дабигатрана, которые назначаются 2 раза в день [20]. Однократный режим приема ривароксабана может способ-

ствовать повышению комплаентности пациентов и их приверженности терапии, что является важным условием эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии [21]. Биодоступность ривароксабана составляет 80–100%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2–4 ч. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (коэффициент вариации) составляет 30–40%, за исключением дня оперативного вмешательства и следующего дня после операции, когда изменчивость является высокой (70%). Связывание с белками плазмы, преимущественно с альбумином, составляет 92–95%. Ривароксабан обладает сбалансированным путем выведения из организма: приблизительно 2/3 принятой дозы метаболизируется, 1/2 метаболитов выводится почками, 1/2 – с калом, еще 1/3 препарата выводится в неизменном виде почками [20].

Распространенность хронической болезни почек, острой и хронической почечной недостаточности и снижение функции почек увеличивается у пожилых пациентов, что усугубляется обезвоживанием, хирургическими вмешательствами, хроническими воспалительными процессами и радиоcontrastными методами исследования. Регулярное исследование функционального состояния почек у данной когорты пациентов с ФП обеспечит своевременную оценку рисков и адаптацию дозы новых оральных антикоагулянтов. Эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с нарушением функции почек была хорошо изучена в исследовании ROCKET AF [22], ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в день назначался 2950 пациентам с ФП с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин. Средний возраст пациентов составлял 79 лет. Показатели эффективности и безопасности терапии ривароксабаном оставались благоприятными, несмотря на нарушение функции почек. Хочется подчеркнуть, что в этой группе пациентов отмечено достоверное снижение относительного риска фатальных кровотечений на 61% по сравнению с соответствующей группой на варфарине. Согласно зарегистрированной инструкции по применению ривароксабана у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 15–49 мл/мин) назначается в дозе 15 мг 1 раз в день; у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин препарат необходимо применять с осторожностью.

Для больных с ФП, в частности российской популяции, характерна высокая распространенность сопутствующих заболеваний, усугубляющих прогноз пациентов и приводящих к повышению риска развития неблагоприятных событий [23]. В действительности большая часть смертей среди пациентов с ФП обусловлена причинами со стороны сердца, такими как внезапная сердечная смерть/жизнеопасные нарушения ритма, хроническая СН и ИМ, а не инсультами или кровотечениями, что было продемонстрировано в метаанализе РКИ [24]. У пациентов с ФП и коморбидными заболеваниями риск сердечно-сосудистых событий и смертности может значимо увеличиваться в сравнении с пациентами с изолированной ФП. Так, по данным подгрупповых исследований ROCKET AF присоединение к ФП сопутствующего сахарного диабета приводило к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти на 33%, а присоединение ХСН – к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти на 65% в сравнении с пациентами без соответствующих заболеваний [25, 26]. Эти данные указывают на важную роль коронарных рисков у коморбидных пациентов с ФП. В этом контексте интересны результаты нескольких метаанализов РКИ, показавших снижение рисков ИМ/острого коронарного синдрома на терапии ривароксабаном в сравнении со стандартной терапией. Крупный метаанализ РКИ, в которых ривароксабан был изучен при различных заболеваниях, требующих ан-

*Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

тикоагулянтной терапии, продемонстрировал, что при применении ривароксана риск развития острого ИМ или острого коронарного синдрома снижался на 22% по сравнению со стандартной терапией [27]. По результатам другого метаанализа, проведенного S. Chatterjee и соавт., терапия ривароксаном ассоциировалась со значимым снижением риска ИМ для широкого круга пациентов в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, плацебо) [28]. Учитывая результаты приведенных метаанализов, факт регистрации ривароксана для применения при стабильной ишемической болезни сердца, а также после острого коронарного синдрома в низких дозах (в соответствии с инструкцией по применению), данный препарат можно рассматривать в качестве первого выбора для назначения коморбидным пациентам с ФП и коронарными рисками [32].

Пациент должен играть ключевую роль в принятии решений по поводу его лечения. Повышение приверженности лечению оральными антикоагулянтами может достигаться за счет назначения препаратов с удобным режимом приема, не требующих частого мониторинга МНО, а также за счет снижения числа осложнений и побочных эффектов терапии. В отличие от варфарина, использование ривароксана в лечении пациентов с ФП не требует от них значительного изменения образа жизни в силу маленького количества лекарственных и пищевых взаимодействий и отсутствия необходимости регулярного контроля параметров коагуляции. Ривароксан для профилактики инсульта при ФП имеет однократный режим приема, что является еще одним фактором, увеличивающим приверженность пациентов лечению, согласно мнению авторов практического руководства Европейской ассоциации ритма сердца [14]. Терапия ривароксаном была связана с высокой приверженностью в реальной клинической практике: более 77% пациентов продолжили принимать препарат в течение года в крупном исследовании XANTUS POOLED [21]. Несмотря на имеющиеся в арсенале врача методы повышения приверженности лечению, пациенты должны понимать свою ответственность за ход лечения. Поэтому лечащий врач должен обеспечить пациентам доступ к современной информации, основанной на принципах доказательной медицины. Приверженность лечению является зоной ответственности информированного и самостоятельного пациента – так называемое разделение ответственности. При обучении пациентов и их родственников необходимо поддерживать их самообразование, понимание сути заболевания и его лечения.

Ключевыми способами снижения риска кровотечений на терапии ПОАК являются устранение или минимизация корректируемых ФР: рациональная терапия АГ, выявление и устранение источника кровотечения, отказ от приема алкоголя, переход с варфарина на ПОАК, если не удается добиться оптимального контроля МНО в терапевтическом интервале. Дозы ПОАК должны быть снижены при наличии критериев, отмеченных в инструкциях для медицинского применения. Для ривароксана основным критерием к снижению дозы с 20 мг 1 раз в день до 15 мг 1 раз в день является умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина 15–49 мл/мин, клиренс креатинина 15–29 мл/мин – применять с осторожностью). Отказ от антикоагулянтной терапии может рассматриваться только в очень редких случаях, например, у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми приступами потери сознания (например, эпилепсия) или у некоторых пациентов с тяжелой деменцией, если нельзя полагаться на приверженность пациента лечению [29–31]. Следует отметить, что таблетки ривароксана (упаковки по 14 и 28 штук) упакованы в специальные календарные блистеры, которые могут облегчить правильный прием препарата даже для пациентов с нарушениями памяти и внимания.

Заключение

Таким образом, НФП требует комплексного подхода при выборе лечебно-диагностической тактики ведения и динамического наблюдения пациентов. Основные принципы ведения пациентов с ФП:

- контроль частоты и/или ритма для обеспечения стабильной гемодинамики и облегчения симптомов;
- оценка и коррекция факторов, способствующих развитию, поддержанию и рецидивированию ФП;
- оценка риска тромбэмболических осложнений (инсульта) и назначение антикоагулянтной терапии.

Использование оральных антикоагулянтов показано у всех пациентов с НФП, кроме пациентов с низким риском инсульта на основании шкалы CHA2DS2-VASc или при наличии абсолютных противопоказаний к приему антикоагулянтной терапии. В настоящее время имеются данные научных исследований, иллюстрирующие относительные преимущества представителей подкласса ПОАК, например высокоселективного прямого ингибитора фактора Ха – ривароксана (Ксарелто), обладающего рядом клинических и практических преимуществ по сравнению со стандартной терапией при лечении пожилых пациентов с НФП.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «Байер».

This publication was prepared with the support of Bayer company.

Литература/References

1. Coilla S, Crow A, Petkun W et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112 (8): 1142–7.
2. Benedetti G, Neccia M, Agati L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiologica* 2018; 66 (3): 301–13. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04553-4
3. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS рабочей группой по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейской ассоциацией ритма сердца (EHRA), Европейской организацией по изучению инсульта (ESO). *Рос. кардиол. журн.* 2017; 7 (147): 7–86. [Рекомендация Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS рабочей группой по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейской ассоциацией ритма сердца (EHRA), Европейской организацией по изучению инсульта (ESO). *Рос. кардиол. журн.* 2017; 7 (147): 7–86 (in Russian).]
4. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
5. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050–6.
6. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1445–50.
7. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2840–8.
8. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2682–7.
9. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet* 2012; 380: 1509–19.
10. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012; 14: 1553–9.
11. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii–iv, ix–x, 1–74.
12. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace* 2015; 17: 1023–9.
13. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD et al. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2015; 17: 207–14.

14. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; 38 (27): 2137–49.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
16. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013; 15: 1540–56.
17. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009; 85: 303–12.
18. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 35–45.
19. Segal JB, McNamara RL, Miller MR et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *In J Fam Practice* 2000; 49: 47–59.
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=082b82c0-6225-481a-a575-befc31da5d49&= [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Ksarelto® 15/20 mg LP-001457. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=082b82c0-6225-481a-a575-befc31da5d49&= (in Russian).]
21. Kirchhof P et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (2): 141–53.
22. Fox KA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2387–94.
23. Лукьянов М.М. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (4): 366–77. [Luk'ianov M.M. i dr. Diagnostika, lechenie, sochetannaia serdechno-sosudistaia patologii i soputstvuiushchie zabolevaniia u bol'nykh s diaгнозом "fibrillatsiia predserdii" v usloviiakh real'noi ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki (po dannym REgistra KardioVaskuliar-nykh ZABolevaniy REKVAZA). *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2014; 10 (4): 366–77. (in Russian).]
24. Gómez-Outes A et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2508–21.
25. Van Diepen S et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (4): 740–7.
26. Bansilal S et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015; 170: 675–82.e8.
27. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012; 2: e001592.
28. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (8): 628–35.
29. Jingyi Liu, Makoto Nishida, Hiroyasu Inui et al. Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction. *J Atherosclerosis Thrombosis* 2019; 14.
30. Pop C, Matei C, Petris A. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome: Review of Major Therapeutic Advances. *Am J Ther* 2019; 26 (2): e184–e197.
31. Majeed A, Ågren A., Holmström M et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130: 1706–12. DOI: <https://doi.org/10.1182>
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 2,5 мг. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=844b686e-f176-4cca-bfe6-b6c1b49ed495&= [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Ksarelto® 2,5 mg. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=844b686e-f176-4cca-bfe6-b6c1b49ed495&= (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: temorozova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

Коньшко Наталья Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Nkonyshko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-9425>

Tatiana E. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: temorozova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

Natalia A. Konyshko – D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Nkonyshko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-9425>

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

PP-XAR-RU-0163-1

Желудочковые аритмии при хронической сердечной недостаточности: особенности лечения и возможности улучшения прогноза

Ю.А. Бунин, Е.А. Золозова[✉]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]ezolozova@mail.ru**Аннотация**

Желудочковые нарушения ритма сердца часто осложняют течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и являются одной из основных причин внезапной сердечной смерти (ВСС). В статье представлены современные данные по ведению больных с ХСН с «потенциально опасными» желудочковыми аритмиями, медикаментозные и немедикаментозные методы первичной профилактики ВСС, включая применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и кардиальной ресинхронизирующей терапии. Важное место в представленной работе отведено лечению устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и улучшению прогноза при жизнеопасных желудочковых аритмиях (ЖТ/фибрилляция желудочков – ФЖ): показания к использованию антиаритмиков III класса, ИКД и катетерной абляции. Отмечено, что для больных с ХСН, имеющих устойчивую ЖТ или выживших после остановки кровообращения (ФЖ), оптимальным лечением является имплантация КД, а не фармакотерапия. В основе изложенного материала лежат данные современных международных рекомендаций (ESC, AHA/ACC/HRS) по лечению ХСН, желудочковых нарушений ритма сердца и профилактике ВСС, а также результаты ряда контролируемых исследований и собственный клинический опыт лечения аритмий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, антиаритмические препараты, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, кардиальная ресинхронизирующая терапия, радиочастотная катетерная абляция.

Для цитирования: Бунин Ю.А., Золозова Е.А. Желудочковые аритмии при хронической сердечной недостаточности: особенности лечения и возможности улучшения прогноза. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190419

Lecture

Ventricular arrhythmias in chronic heart failure: features of treatment and the possibility of improving the prognosis

Yuriy A. Bunin, Elena A. Zolozova[✉]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[✉]ezolozova@mail.ru**Abstract**

Ventricular arrhythmias often complicate the course of chronic heart failure (CHF) and are one of the main causes of sudden cardiac death (VSS). The article presents current data on the management of patients with CHF with "potentially dangerous" ventricular arrhythmias, drug and non-drug methods of primary prevention of VSS, including the use of implantable cardioverter defibrillators (ICD) and cardiac resynchronization therapy (CRT). An important place in the presented work is devoted to the treatment of stable VT and improvement of the prognosis for life-threatening ventricular arrhythmias (VT/VF): indications for use of class III antiarrhythmic, ICD and catheter ablation. It was noted that for patients with CHF who have sustained VT or who survived after circulatory arrest (VF), the optimal treatment is CD implantation, rather than pharmacotherapy. The presented material is based on data from modern international guidelines (ESC, AHA/ACC/HRS) for the treatment of CHF, ventricular arrhythmias and SCD prevention, as well as the results of a number of controlled studies and own clinical experience in the treatment of arrhythmias.

Key words: chronic heart failure, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, antiarrhythmic drugs, implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy, radiofrequency catheter ablation.

For citation: Bunin Y.A., Zolozova E.A. Ventricular arrhythmias in chronic heart failure: features of treatment and the possibility of improving the prognosis. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190419

Потенциально опасные желудочковые аритмии, систолическая дисфункция левого желудочка и практические аспекты первичной профилактики смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди взрослого населения развитых стран составляет 1–2%, возрастая до 8–10% у людей в возрасте старше 70 лет [1]. Больные с ХСН с сохраненной (50% и более) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), по сравнению с больными с ХСН со сниженной (40% и менее) ФВ ЛЖ, старше, чаще женщины, имеющие в анамнезе повышенное артериальное давление, фибрилляцию предсердий (ФП) и реже – инфаркт миокарда (ИМ) [2]. Длительное мониторирование электрокардиограммы выявляет желудочковую экстрасистолию (ЖЭ) практически у всех больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. У них также часто определяются эпизоды асимптомной неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) [3]. Причиной смерти больных с ХСН в большинстве случаев являются

осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и, в первую очередь, это внезапная сердечная смерть (ВСС). Смертность среди больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выше, чем у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [1]. В структуре смертности при дилатационной кардиомиопатии ВСС составляет 35–45%. Наиболее частой причиной ее являются злокачественные желудочковые аритмии (ЖА): устойчивая ЖТ и фибрилляция желудочков (ФЖ), и существенно реже – брадиаритмии. Установлено, что при устойчивой ЖТ, а также у больных с ХСН, перенесших остановку кровообращения из-за развития ФЖ (успешная реанимация), имеется высокий риск ВСС. Появление ЖЭС > 10 в час или неустойчивой ЖТ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (так называемые потенциально злокачественные ЖА) в 2–4 раза увеличивает риск ВСС [4]. Необходимо отметить, что большое количество ЖЭ (более 24% от общего числа желудочковых комплексов), особенно с коротким интервалом сцепления (менее 300 мс) даже при нормальной сократимости миокарда ЛЖ может привести к его систолической дисфункции (аритмийиндуцированная кардиомиопатия). Таким боль-

ным рекомендуется катетерная абляция (КА) источника эктопической активности, что способствует улучшению или даже восстановлению насосной функции ЛЖ [5].

Первоочередным действием при асимптомных ЖА у больных с ХСН является коррекция кислотно-основного равновесия, электролитных нарушений, в первую очередь, гипокалиемии и гипомagneмии, отмена препаратов, которые могут индуцировать желудочковые нарушения ритма сердца (симпатомиметики, производные метилксантина и др.). К важнейшим аспектам профилактики ЖА и уменьшения риска ВСС (первичная профилактика) относится оптимизация фармакотерапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ): наибольшую клиническую доказательную базу имеют каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл; при их непереносимости – блокаторами рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторами (β -АБ): наибольшую клиническую доказательную базу имеют бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, меньшую – небиволол; антагонистами минералокортикоидных рецепторов – АМР (класс I, уровень доказательств А) и сакубитрилом/валсартаном [1, 6, 7].

ИАПФ редуцируют все случаи смерти на 15–25%. Так как ряд клинических исследований продемонстрировал, что β -АБ без собственной симпатомиметической активности, применяемые в достаточно высоких дозах, уменьшают не только ВСС, но также общую смертность при ХСН на 20–30%, они, по мнению экспертов European Society of Cardiology (ESC), являются антиаритмиками 1-й линии для первичной профилактики смерти у данной категории больных [6]. С этой же целью β -АБ рекомендуются больным, перенесшим ИМ и имеющим асимптомную систолическую дисфункцию ЛЖ. В то же время в метаанализе контролируемых исследований было показано отсутствие уменьшения общей смертности в случае использования β -АБ при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП, в отличие от больных на синусовом ритме [8]. Однако его критическое рассмотрение указывает на выраженные различия сравниваемых групп больных с нарушением ритма сердца (ФП) и на синусовом ритме, которые могли повлиять на полученные результаты. АМР (верошпирон, эплеренон) снижают ВСС и общую смертность у больных с ХСН, уже получающих ИАПФ и β -АБ. Данный эффект был подтвержден при проведении метаанализа 6 исследований, показавшего, в частности, 23% снижение ВСС по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$) [9]. Диуретики и дигоксин не редуцируют общую и внезапную смерть при ХСН [6]. Больным с ХСН противопоказано назначение антиаритмических препаратов I класса и соталолола с дронедавроном из-за ухудшения прогноза. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях CAST-I и CAST-II было показано увеличение смертности у больных с ЖЭ, перенесших ИМ и имеющих ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, при применении у них антиаритмиков IC класса (флекаинид, энкаинид, морицизин), а в некоторых других работах установлено, что назначение им блокаторов натриевых каналов IA и IB классов (хинидин, дизопирамид, мексилетин) также сопровождается риском возрастания общей смертности [1, 6].

Эффективность амиодарона в первичной профилактике смерти у больных со сниженной ФВ ЛЖ изучалась во многих клинических исследованиях. В большинстве из них он не оказывал влияния на общую смертность, но снижал ВСС. Для уточнения роли амиодарона в первичной профилактике смерти был проведен ряд метаанализов, включавших современные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. В одном из самых значимых из них [10] анализировались результаты 15 таких исследований (8522 больных с потенциально злокачественными ЖА и систолической дисфункцией ЛЖ). Амиодарон уменьшал относительный риск развития ВСС на 29% ($p<0,001$) по

сравнению с группой плацебо, а общая смертность хотя и была ниже у больных, леченных амиодароном (18,1% и 19,6%), но эта разница не достигала статистической достоверности ($p=0,093$). Поэтому он в настоящее время не рекомендуется с этой целью [1, 6]. Оценка эффективности комбинации амиодарона с β -АБ в первичной профилактике общей смертности у больных с постинфарктным кардиосклерозом и сниженной ФВ ЛЖ проведена в 2 крупных контролируемых исследованиях – EMIAT (1486 больных, наблюдение – 21 мес) и SAMIAT (1202 больных, наблюдение – 1,7 года) [11]. Она была ниже в группе амиодарона с β -АБ, чем у принимавших только амиодарон. Однако данное различие оказалось статистически незначимым. Тем не менее комбинированная первичная конечная точка (ВСС плюс успешная реанимация, проводимая по поводу остановки сердца) достоверно реже отмечалась у больных, получавших β -АБ с амиодароном, чем при применении одного амиодарона или плацебо. Следовательно, амиодарон не должен применяться для первичной профилактики смерти у больных с ХСН, но он может (часто в комбинации с β -АБ) использоваться для лечения симптомных нежизнеопасных (ЖЭ и неустойчивая ЖТ) ЖА [1]. При этом, учитывая результаты исследования SCD-HeFT [12], надо быть осторожным, назначая его больным с тяжелой систолической сердечной недостаточностью (III, IV функциональный класс – ФК по классификации New York Heart Association – NYHA) из-за риска ухудшения прогноза.

Сложное отношение к значению реваскуляризации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ: современные рандомизированные исследования указывают на отсутствие ее влияния на общую смертность и в то же время – на возможное снижение ВСС [13, 14]. Однако если у больного с ХСН есть точные доказательства развития жизнеопасных ЖА с эпизодами острой ишемии миокарда, то коронарная реваскуляризация, конечно, необходима.

За последние 20 лет проведено значительное число исследований по сравнению эффективности имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и фармакотерапии в первичной профилактике ВСС и общей смертности у больных с ишемической и неишемической кардиомиопатиями (ФВ ЛЖ < 30 –40%). Анализ результатов 10 из них (7253 больных с потенциально злокачественными ЖА и/или систолической дисфункцией ЛЖ) показал, что ИКД снижают риск общей смертности по сравнению с фармакотерапией не менее чем на 25% ($p=0,003$) [15]. Несмотря на то что в исследовании DEFINITE [16] у больных с неишемической кардиомиопатией было отмечено отсутствие значимого снижения общей смертности при имплантации КД, последующий метаанализ A. Desai и соавт. [17], включавший 5 исследований по первичной профилактике смерти (1854 больных с неишемической ХСН), установил преимущество использования ИКД, которое ассоциируется у них с достоверной (31%) редукцией общей смертности ($p=0,002$). Эксперты ESC [6] для первичной профилактики рекомендуют имплантировать КД с целью снижения риска ВСС и общей смертности при симптомной ХСН (II–III ФК по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ ишемической этиологии – не ранее 6 нед после ИМ (класс I, уровень доказательств А) и неишемического происхождения (класс I, уровень доказательств В), остающейся после проведения оптимальной медикаментозной терапии в течение 3 мес или более у больных с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 1 года на фоне удовлетворительного функционального статуса. Имплантация КД не рекомендуется в ранние сроки после ИМ (по крайней мере в течение первых 40 дней), так как при этом не улучшается прогноз, и у больных с тяжелой, рефрактерной к фармакотерапии ХСН (IV ФК по NYHA), если они не являются кандидатами для кардиальной ресинхронизирующей тера-

Таблица 1. Показания к КРТ для первичной профилактики ВСС и общей смертности у больных с ХСН (III–IV ФК по NYHA) на синусовом ритме (адапт. [6])

Table 1. Indications for cardiac resynchronization therapy (CRT) for the primary prevention of sudden cardiac death (SCD) and total mortality in patients with chronic heart failure — CHF (FC III – IV by NYHA) at sinus rhythm [6]

Рекомендации	Класс доказательства	Уровень доказательства
КРТ рекомендуется больным с ФВ ЛЖ \leq 35% и внутрисердечной блокадой БЛВТ, остающихся после проведения оптимальной медикаментозной терапии в течение по крайней мере 3 мес при ожидаемой продолжительности жизни не менее 1 года на фоне удовлетворительного функционального статуса: • продолжительность комплекса QRS $>$ 150 мс • продолжительность комплекса QRS 120–150 мс	I I	A B
КРТ рекомендуется больным с ФВ ЛЖ \leq 35% и внутрисердечной блокадой не-БЛВТ, остающихся после проведения оптимальной медикаментозной терапии в течение по крайней мере 3 мес при ожидаемой продолжительности жизни не менее 1 года на фоне удовлетворительного функционального статуса: • продолжительность комплекса QRS $>$ 150 мс • продолжительность комплекса QRS 120–150 мс	IIa IIb	B B

БЛВТ – внутрисердечная блокада блокада левой ветви тип; не-БЛВТ - внутрисердечная блокада не блокада левой ветви тип.

Таблица 2. Показания к КРТ-Д для первичной профилактики ВСС и общей смертности у больных с ХСН (II ФК по NYHA) на синусовом ритме (адапт. [6])*

Table 2. Indications for CRT-D for the primary prevention of SCD and total mortality in patients with CHF (FC II by NYHA) at sinus rhythm [6]*

Рекомендации	Класс доказательства	Уровень доказательства
КРТ-Д рекомендуется больным с продолжительностью комплекса QRS \geq 130 мс и ФВ ЛЖ \leq 30% при внутрисердечной блокаде БЛВТ, остающихся после проведения оптимальной медикаментозной терапии в течение по крайней мере 3 мес, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет не менее 1 года на фоне удовлетворительного функционального статуса	I	A

*В ряде исследований установлено, что у больных с ХСН (II ФК по NYHA) смертность уменьшается только при использовании КРТ-Д, а не ИКД.
*A number of studies have showed that in patients with CHF (FC II by NYHA) mortality reduces only with the use of CRT-D and not with the use of implantable cardioverter-defibrillators (ICD).

пии (КРТ) и использования некоторых кардиальных девайсов или трансплантации сердца. Нецелесообразно также применять ИКД у асимптомных больных с ХСН (I ФК по NYHA) даже с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ \leq 35–40%) и при ФВ ЛЖ $>$ 40–45% [6]. Поражение коронарных артерий и развитие выраженной систолической дисфункции миокарда ЛЖ в трансплантируемом сердце также может послужить причиной имплантации КД [18]. Надо иметь в виду, что ИКД иногда являются причиной осложнений, включая немотивированные разряды (20%), ухудшение течения ХСН (17%), инфекции, связанные с имплантированным устройством [1].

Два больших рандомизированных контролируемых исследования – COMPANION [19] и CARE-HF [20] и ряд метаанализов исследований, проведенных у больных с ХСН III–IV ФК (по NYHA) на синусовом ритме с выраженным нарушением внутрисердечной проводимости, показали, что для первичной профилактики смерти в некоторых клинических ситуациях КРТ предпочтительней оптимального медикаментозного лечения. Суть КРТ заключается в электрокардиостимуляции (ЭКС) правого желудочка и ЛЖ, синхронизированной с предсердным ритмом, что позволяет оптимизировать последовательность их возбуждения и сокращения. В результате этого улучшается гемодинамика, уменьшается ФК ХСН, повышаются толерантность к физической нагрузке и качество жизни, снижается смертность. Определены оптимальных параметров синхронизации сокращений камер сердца (интервалы AV и VV) с использованием эхокардиографических и электрокардиографических критериев является ненадежным, но может иногда проводиться при неудовлетворительном клиническом ответе на КРТ [1]. Особенно четко это преимущество КРТ перед фармакотерапией проявлялось при блокаде левой ветви пучка Гиса. Так, в исследовании COMPANION у больных с ХСН с продолжительностью комплекса QRS \geq 120 мс только КРТ с функцией дефибрилляции (КРТ-Д) уменьшала общую смертность на

36% ($p=0,003$), а в исследовании CARE-HF при продолжительности комплекса QRS 120–149 мс и КРТ с функцией пейсмекера снижала как аритмическую смерть на 46% ($p=0,005$), так и общую смертность на 40% ($p<0,001$) по сравнению с больными, у которых проводилось только медикаментозное лечение. Несмотря на это, остается дискуссионным вопрос об эффективности КРТ в зависимости от выраженности внутрисердечной блокады при различных ее видах: блокада левой ветви (тип-БЛВТ) или не блокада левой ветви (тип-не-БЛВТ). Критический анализ ряда исследований позволил экспертам ESC прийти к выводу, что в настоящее время имеются доказательства более высокой эффективности КРТ при внутрисердечной блокаде БЛВТ (QRS 120–150 мс), а при внутрисердечной блокаде не-БЛВТ для улучшения прогноза диссинхрония и продолжительность комплекса QRS на синусовом ритме должна быть более выраженной – превышать 150 мс (табл. 1). По нашему мнению, из-за противоречивости результатов различных исследований эти данные в последующем еще будут уточняться. По крайней мере в двух контролируемых исследованиях у больных с ХСН (II ФК по NYHA) с ФВ ЛЖ \leq 30% и продолжительностью комплекса QRS \geq 130 мс (БЛВТ) было доказано уменьшение общей смертности, когда использовалась КРТ-Д по сравнению с имплантацией только КД [6]; табл. 2.

Кроме того, в рекомендациях ESC по лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016 г.) отдается предпочтение КРТ, а не ЭКС правого желудочка, у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от ее ФК, имеющих атриовентрикулярную блокаду, требующую имплантации электрокардиостимулятора [1].

Доказано, что КРТ уменьшает риск ВСС и общей смертности также у больных с постоянной формой ФП и ХСН (III–IV ФК по NYHA), имеющих низкую ФВ ЛЖ (\leq 35%) и продолжительность комплекса QRS \geq 120 мс, подобно тому, как это происходит на синусовом ритме, при условии возможности проведения устойчивой ЭКС желудочков (абла-

Таблица 3. Показания к КРТ для первичной профилактики ВСС и общей смертности у больных с постоянной формой ФП и ХСН (III–IV ФК по NYHA); адапт. [6]		
Table 3. Indications for CRT for the primary prevention of SCD and total mortality in patients with persistent atrial fibrillation (AF) and CHF (FC III – IV by NYHA) [6]		
Рекомендации	Класс доказательства	Уровень доказательства
КРТ-Д рекомендуется больным с продолжительностью комплекса QRS ≥ 120 мс и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, у которых ХСН (III–IV ФК по NYHA) остается после проведения оптимальной медикаментозной терапии в течение по крайней мере 3 мес, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет не менее 1 года на фоне удовлетворительного функционального статуса	IIa	B
Абляция атриовентрикулярного соединения рекомендуется при неполноценной бивентрикулярной стимуляции на фоне ФП	IIa	B

ция атриовентрикулярного соединения или фармакологический контроль частоты желудочковых сокращений) [21]; табл. 3. Обсервационные исследования показывают, что если бивентрикулярная стимуляция неполноценна («захваты» желудочков составляют менее 98%), прогноз у больных с ХСН не улучшается [1].

Купирование, профилактика устойчивой ЖТ и улучшение прогноза при жизнеопасных (злокачественных) ЖА у больных с ХСН

Для купирования устойчивой мономорфной ЖТ при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ рекомендуется внутривенное введение только лидокаина или амиодарона. Если мономорфная ЖТ не купируется внутривенным введением антиаритмических препаратов или протекает с тяжелыми нарушениями гемодинамики, необходима синхронизированная электроимпульсная терапия (ЭИТ), при которой мощность первого разряда монофазного тока составляет 50–100 Дж. Полиморфная ЖТ (ПМЖТ) с нормальной продолжительностью интервала QT на синусовом ритме чаще развивается при острой ишемии миокарда, у больных с кардиомиопатиями и при ХСН. При нормальной продолжительности интервала QT и отсутствии генетических причин развития ПМЖТ (синдром Бругада, катехоламинергическая ЖТ и др.) ее купирование у больных с ХСН проводится практически так же, как при мономорфной ЖТ (лидокаин, амиодарон). Сернокислая магнезия не купирует ПМЖТ с нормальной продолжительностью интервала QT. ЭИТ – метод выбора лечения в случаях неэффективности антиаритмиков или осложненного течения ПМЖТ (первый и последующие разряды монофазного тока – 360 Дж).

Обязательным условием профилактики жизнеопасных ЖА (устойчивая ЖТ/ФЖ) у больных с систолической дисфункцией ЛЖ является оптимизация медикаментозного лечения ХСН в соответствии с требованиями современных рекомендаций. Для того чтобы определить наиболее эффективный и безопасный способ антиаритмической терапии жизнеопасных ЖА, около 20 лет тому назад был проведен ряд ставших уже классическими клинических исследований по сравнению различных антиаритмических препаратов и антиаритмиков с ИКД (ESVEM, CASCADE, CASH, AVID, CIDS). Результаты данных исследований показали, что у больных, перенесших ИМ или имеющих систолическую ХСН, амиодарон и соталол эффективнее антиаритмиков I класса, а ИКД превосходит эти антиаритмические препараты III класса в улучшении прогноза жизни. Метаанализ результатов 3 из этих исследований (CASH, AVID, CIDS) продемонстрировал, что имплантация КД ассоциируется с 50% ($p=0,0001$) уменьшением ВСС и 28% ($p=0,006$) – общей смертности [22]. Наибольшее снижение смертности отмечалось у больных с ФВ ЛЖ – от 20 до 34%. Нет никаких более поздних исследований, которые могли бы опровергнуть эти данные. Таким образом, для больных с ХСН, имеющих устойчивую ЖТ или выживших после остановки кровообращения (ФЖ), оптимальным лечением является имплантация КД. Необходимость ИКД подтверждается экспертами ESC для больных с ХСН с устойчивой ЖТ, которая не была связана с обратимыми причинами, при условии, что у них

продолжительность жизни составляет не менее 1 года при удовлетворительном функциональном статусе [6]. Альтернативой трансвенозным ИКД могут быть подкожные ИКД, используемые при затрудненном венозном доступе или после удаления трансвенозного ИКД в связи с инфекцией, а также у молодых больных, нуждающихся в очень длительном их применении (класс IIb, уровень доказательства C) [6]. Кроме того, у ряда взрослых больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, имеющих высокий риск ВСС на ограниченный период времени и не являющихся кандидатами для трансвенозных ИКД, могут применяться КД для ношения (послеродовая кардиомиопатия, жизнеопасные ЖА в ранние сроки после ИМ и др.) – класс IIb, уровень доказательства C [6].

Однако даже после имплантации современных КД в большинстве случаев остается необходимость в назначении антиаритмических препаратов для уменьшения количества разрядов у больных с частыми рецидивами жизнеопасных ЖА, снижения частоты ритма ЖТ (возникает возможность ее купирования ЭКС), профилактики сопутствующих наджелудочковых тахиаритмий. Эта терапия позволяет увеличить срок действия ИКД и улучшить качество жизни больного. В исследовании OPTIC (Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients) [23] наиболее эффективной и статистически достоверной в уменьшении количества разрядов ИКД оказалась комбинация амиодарона с β -АБ (метопролол 100 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут или карведилол 50 мг/сут). Разряды ИКД регистрировались у 38,5% больных, получавших один из β -АБ, у 24,3% больных, принимавших соталол, и у 10,3% больных, принимавших амиодарон и β -АБ.

КА в последние годы стала одним из важных методов инвазивного лечения больных с жизнеопасными ЖА (в том числе и при ХСН), особенно если их появление связано с наличием рубцовых изменений миокарда. Она может быть более эффективной, чем антиаритмическая фармако-терапия, в том числе при развитии «электрического шторма» (более двух эпизодов устойчивой ЖТ или ФЖ в течение 24 ч). Использование трехмерного электроанатомического картирования позволяет точно определить источник повреждения миокарда и провести деструкцию источника желудочкового нарушения ритма сердца даже на синусовом ритме без индукции ЖА, что особенно важно у больных с гемодинамически нестабильными ЖА. Эффективность КА при ЖА, обусловленной рубцовыми изменениями миокарда, больше, чем у больных с неишемической кардиомиопатией [6]. Анализ проспективных исследований показывает, что прекращение пароксизмов жизнеопасных ЖА непосредственно после КА достигает 45–80%, а при длительном наблюдении (от 6 до 24 мес) количество их рецидивов уменьшается на 32–76% [24, 6]. В табл. 4 представлены рекомендации ESC [6] по использованию КА у больных с ЖТ и ХСН.

КА является также эффективным методом лечения реципрокной ЖТ ветвей пучка Гиса, которая чаще развивается у больных, имеющих диффузное органическое поражение миокарда (идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, клапанные пороки сердца и др.). Морфология

Таблица 4. Показания к КА у больных с рецидивирующей устойчивой ЖТ и ХСН (адапт. [6])
Table 4. Indications for catheter ablation (CA) in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia (VT) and CHF [6]

Рекомендации	Класс доказательства	Уровень доказательства
Неотложная КА в специализированных центрах рекомендуется больным с непрерывно рецидивирующей ЖТ или электрическим штормом, несмотря на нанесение эффективных разрядов ИКД	I	B
Амиодарон или КА рекомендуется больным с устойчивой ЖТ при неэффективности повторных разрядов ИКД	I	B
Имплантация КД рекомендуется больным, которым проведена КА ЖА, в случае наличия у них показаний для его применения	I	C

комплексов QRS во время данной аритмии определяется направлением распространения волны возбуждения (macro-entry) по ветвям пучка Гиса. Чаше возбуждение антеградно проходит по правой ветви пучка Гиса, а ретроградно – по левой ветви пучка Гиса (ЖТ, блокада левой ножки тип: «БЛН-тип»). В данном типичном случае целью КА является правая ветвь пучка Гиса.

Так как результаты исследований по вторичной профилактике смерти у больных с жизнеопасными ЖА, о которых мы писали выше, показывают, что амиодарон и соталол являются наиболее эффективными среди всех антиаритмиков в улучшении прогноза жизни, то в случае отказа больного с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ от имплантации КД или невозможности ее выполнения ему должен назначаться амиодарон (амиодарон с β -АБ). Амиодарон относительно редко приводит к развитию тяжелых аритмогенных эффектов (в то числе полиморфной ЖТ torsades de pointes), несмотря на удлинение интервала QT. Его кардиальные побочные эффекты, кроме того, включают симптомную брадикардию (синусовая брадикардия, синоатриальная или атриовентрикулярная блокады) и иногда ухудшение клинического течения ХСН. Поражение легких является самым тяжелым осложнением амиодарона (одышка, кашель, повышение температуры тела, интерстициальный фиброз и/или пульмональные инфилтраты). В то же время метаанализ плацебо-контролируемых исследований показал, что поддерживающие дозы амиодарона менее 300 мг/сут практически не приводят к поражению легких и печени. Однако развитие осложнений со стороны щитовидной железы, глаз, кожных покровов, нервной системы возможно даже при низких поддерживающих дозах антиаритмического препарата. Оптимальной (общепринятой) схемы перорального применения амиодарона нет. В связи с особенностями фармакокинетики препарата его назначают сначала в виде нагрузочной (насыщающей) дозы, а затем переходят к длительному приему поддерживающей дозы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction. Eur Heart J 2012; 33: 1750–7.
- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бунин Юрий Андреевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: yabunin@outlook.com

Золозова Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ezolozova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9931-4928>

- Maggioli AP, Zuanetti G, Franzosi MG et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. Circulation 1993; 87: 312–22.
- Deyell MW, Park KM, Han Y et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. Heart Rhythm 2012; 9: 1465–72.
- 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
- Desai AS, Mc Murray JJ, Packer M et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J 2015; 36: 1990–7.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. Beta-blockers in heart failure collaborative group. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation. Lancet 2014; 384: 2235–43.
- Bapojie SR, Bahia A, Hokanson JE et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Circ Heart Fail 2013; 6: 166–73.
- Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2009; 30 (10): 1245–53.
- Boutitie F, Boissel J-P, Connolly SJ. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. The EMIAT and CAMIAT investigators. Circulation 1999; 99 (17): 2268–75.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352 (2): 225–37.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. STICH investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011; 364: 1607–16.
- Carson P, Wertheimer J, Miller A et al. The STICH trial: mode-of-death results. JACC Heart Fail 2013; 1: 400–8.
- NanthaKumar K, Epstein AE, Kay GN et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2004; 44 (11): 2166–72.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350: 2151–8.
- Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004; 292: 2874–9.
- 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. JACC DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillator in heart failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140–50.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539–49.
- Gasparini M, Leclercq C, Lunati M et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study. JACC Heart Fail 2013; 1: 500–7.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter-defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Eur Heart J 2000; 21: 2071–8.
- Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter-defibrillators. The OPTIC study. JAMA 2006; 295: 165–71.
- Tanner H, Hindricks G, Volkmer M et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 47–53.

Yuriy A. Bunin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: yabunin@outlook.com

Elena A. Zolozova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ezolozova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9931-4928>

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика

О.Д. Остроумова^{✉1,2}, И.В. Голобородова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Удлинение интервала QT – одна из наиболее острых проблем, стоящих на повестке дня в научных и практических медицинских сообществах. Известно, что удлинение интервала QT является фактором риска и предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе тахикардии типа пируэт, способной к трансформации в фибрилляцию желудочков с развитием летального исхода. Среди причин, способствующих развитию приобретенного удлинения интервала QT, лидирует его лекарственная обусловленность. В настоящее время большинство групп лекарственных средств имеют представителей, влияющих на продолжительность интервала QT: антипсихотики, антидепрессанты, антиаритмики, антибактериальные, противогрибковые и противоопухолевые препараты, диуретики (кроме калийсберегающих) и др. Развитию клинически-значимого удлинения QT, в том числе с фатальным исходом, способствуют определенные факторы риска, к которым относят женский пол, старший возраст, наследственную обусловленность, наличие структурной патологии сердца, заболевания печени и/или почек, а также брадикардию, нарушения электролитного обмена, лекарственные взаимодействия (использование одновременно 2 QT-удлиняющих лекарственных средств и более, препаратов с QT-удлиняющим действием в комбинации с препаратами, замедляющими их метаболизм и/или нарушающими электролитный обмен, и/или нарушающими функцию печени/почек), передозировку QT-удлиняющих лекарственных средств. Основными условиями профилактики лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT являются, с одной стороны, отказ от использования препаратов с данным побочным эффектом, при невозможности – выбор наиболее безопасного в минимально эффективной дозировке. С другой стороны, важным элементом профилактики являются мониторинг и коррекция факторов риска удлинения интервала QT, а также – электрокардиографический контроль. При развитии лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT необходима немедленная отмена всех подозрительных в этом отношении препаратов. Возможность их возвращения в состав терапии следует рассматривать только после нормализации продолжительности интервала QT.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, тахикардия типа пируэт, факторы риска, электрокардиография, фармакотерапия, нежелательные побочные реакции, безопасность лекарственных средств.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 62–67. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415

Review

Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention

Olga D. Ostroumova^{✉1,2}, Irina V. Goloborodova¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Prolongation the QT interval is one of the most important problems in the scientific and practical medical communities. It is known that QT prolongation is a risk factor and a predictor of the life-threatening ventricular arrhythmias, including polymorphic ventricular tachycardia (torsade de pointes), capable of transformation into ventricular fibrillation with fatal outcome. Among the reasons contributing to the development of acquired prolongation the QT interval, the absolute leader is drug-induced prolongation the QT. Currently, most of the known groups of drugs have representatives that affect the duration of the QT interval: antipsychotics, antidepressants, antiarrhythmics, antibacterial, antifungal and anticancer drugs, diuretics (except potassium-sparing), ect. The development of clinically significant QT prolongation, including fatal outcomes, is promoted by certain risk factors, which include female gender, older age, hereditary conditionality, the presence of a structural heart disease, liver and/or kidney disease, as well as bradycardia, electrolyte abnormalities (use of simultaneously ≥ 2 QT-lengthening drugs, use of drugs with QT-lengthening action in combination with drugs that slow down their metabolism and/or violate and electrolyte metabolism, and/or impaired liver/kidney function), an overdose of QT-prolonged drugs. The main conditions for the prevention of drug-induced prolongation the QT interval are, on the one hand, the rejection of the use of drugs with this side effect, if it is impossible, the choice of the safest in the minimum effective dose. On the other hand, an important element of prevention is the monitoring and feasible correction of risk factors for prolongation the QT interval, with the third – ECG control. With the development of drug-induced prolongation the QT interval, immediate withdrawal of all suspicious drugs is necessary. The possibility of their return to the therapy should be considered only after the normalization the QT interval.

Key words: long QT interval, drug-induced long QT interval, torsade de pointes, risk factors, electrocardiography, drug therapy, adverse drug reactions, drug safety.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 62–67. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415

Несмотря на положительную динамику, наблюдаемую в некоторых странах, показатели сердечно-сосудистой смертности по-прежнему остаются высокими: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,6 млн человек, что составило около 30% всех случаев смерти в мире (для сравнения, аналогичный показатель в 2015 г. – 17,9 млн человек) [1]. А специалисты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) представили данные, демонстрирующие, что в 2016 г. в США показате-

ли сердечно-сосудистой смертности превышали таковые прошлых лет, что идет вразрез с общемировыми трендами, демонстрирующими хоть и небольшую, но положительную динамику в плане снижения сердечно-сосудистой смертности. Так, согласно отчету АНА и Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health – NIH), в 2016 г. зарегистрировано 840 678 случаев сердечно-сосудистой смерти, в то время как в 2015 г. – 836 546 случаев смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистая смертность в Российской Федерации в 2016 г. со-

ставляла 904,1 тыс. человек, т.е. около 47,8% всех случаев смерти (для сравнения, в 2015 г. этот показатель был равен 930,1 тыс. человек, 48,7% всех случаев смерти) [2].

Внезапная сердечная смерть (ВСС) встречается среди причин сердечно-сосудистой смерти, по разным данным, в диапазоне от 13 до 40%, при этом в 2016 г. в РФ на долю ВСС приходилось около 300 тыс. смертельных исходов [3–6]. В качестве основного механизма ВСС в подавляющем большинстве случаев выступают желудочковые тахикардии (85%) – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [7, 8]. Острая левожелудочковая недостаточность, развивающаяся на фоне аритмии, сопровождаемая нарушением системной и регионарной гемодинамики, потенцирует возможность развития необратимых изменений в жизненно важных органах с развитием летального исхода [9].

Удлинение интервала QT в настоящее время является признанным фактором риска (ФР) и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС как у лиц с наличием структурной патологии сердца, так и с ее отсутствием, что подтверждено в ряде популяционных исследований [10, 11]. Именно поэтому все более возрастающий интерес отечественных и зарубежных исследователей вот уже несколько лет прикован к проблеме удлинения интервала QT, затрагивая разнообразные ее аспекты, в том числе вопросы диагностики, необходимой для своевременного выделения групп лиц, имеющих реальных риск развития желудочковых аритмий и ВСС, а также разработки эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

Интервал QT – общепринятый и широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систолу желудочков. На электрокардиограмме (ЭКГ) интервал QT представляет собой временной отрезок (измеряемый в секундах), от начала зубца Q комплекса QRS до завершения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии. С точки зрения электрофизиологии интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация – калиевых каналов. Нарушение функции калиевых или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на ЭКГ [12].

Длительность интервала QT зависит от ряда факторов, однако наиболее важным из них является частота сердечных сокращений (ЧСС) и эта зависимость носит нелинейный обратно пропорциональный характер. Иными словами, замедление ЧСС сопровождается удлинением интервала QT и наоборот, следовательно, оценка продолжительности интервала должна быть скорректирована относительно ЧСС. Именно поэтому для корректного определения и интерпретации продолжительности интервала QT используют не абсолютную, а так называемую скорректированную величину интервала QT (QTc), для расчета которой существует ряд формул, позволяющих нивелировать влияние ЧСС на продолжительность интервала. Наиболее используемыми из них являются формулы Базетта (Bazett), Фредерика (Fredericia), Саги (Sagie, Framingham) и Ходжеса (Hodges) [13]. Определение интервала QT с помощью формулы Базетта ($QTc = QT \sqrt{RR}$) оправдано при ЧСС от 60 до 100 уд/мин. При ЧСС < 60, но более 100 уд/мин наиболее предпочтительной является формула Фредерика ($QTc = QT \sqrt[3]{RR}$). При определении интервала QT у лиц с фибрилляцией предсердий используют формулу Саги:

$$QTc = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$$

или формулу Ходжеса: $QTc = QT + 1,75 \times (ЧСС - 60)$, где RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах для формул

Базетта и Фредерика и миллисекундах для формулы Саги; QT выражается в секундах для формул Базетта и Фредерика и миллисекундах для формул Саги и Ходжеса, ЧСС в уд/мин для формулы Ходжеса. Удлинение интервала QT диагностируют в том случае, если длительность QTc превышает 0,44 с [13].

Причины удлинения интервала QT условно делят на врожденные, связанные с наследуемыми генетическими мутациями, изменяющими работу белков ионных каналов (синдром Романо–Уорда, синдром Джервелла–Ланге–Нильсена) и приобретенные [14]. Среди приобретенных причин наиболее часто встречается лекарственно-индуцированное удлинение QT. Также здесь выделяют удлинение QT, обусловленное электролитными нарушениями, заболеваниями центральной нервной системы (субарахноидальные кровоизлияния, травмы, тромбозы, эмболии, опухоли, инфекции и др.), сердца (ишемическая болезнь сердца, миокардиты, кардиомиопатии, пороки сердца и пр.), эндокринной патологией (сахарный диабет, гипотиреоз, феохромоцитоза), отравлениями [14].

Известно, что удлинение интервала QT, создавая условия для формирования электрической нестабильности миокарда, приводит к развитию желудочковых аритмий и прежде всего полиморфной желудочковой тахикардии, называемой также желудочковой тахикардией типа пируэт (Torsades de Pointes – TdP), которая в 20% случаев трансформируясь в фибрилляцию желудочков, зачастую становится причиной летального исхода [15]. При этом клинические проявления TdP очень вариабельны. Так, некоторые эпизоды продолжительностью в несколько секунд могут сопровождаться приступами головокружения, сердцебиения, одышки либо вообще не иметь каких-либо клинических проявлений. Эпизоды длительностью более 10 с сопровождаются развитием синкопальных состояний, при этом отсутствие восстановления сердечного ритма в течение 1–2 мин заканчивается смертью [16].

Распространенность удлинения интервала QT среди общей популяции (от 12 лет и выше) варьирует в пределах 1:3000 и 1:7000, при этом у молодых лиц удлинение QT в основном обусловлено генетическими мутациями и является врожденным, а у пожилых – чаще отмечается приобретенное удлинение QT.

Распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT

Как уже упомянуто, среди причин приобретенного удлинения интервала QT наиболее распространенной является воздействие лекарственных средств (ЛС). Статистических данных, объединяющих все случаи лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, позволяющих с высокой степенью достоверности составить картину их распространенности в мире, провести сравнение в пределах разных групп препаратов, а также их отдельных представителей, не обнаружено, что обусловлено объективными трудностями, касающимися регистрации, сбора и систематизации данных. В большинстве случаев статистика формируется с учетом отдельных отчетов о случаях фиксации удлинения QT/TdP при тех или иных условиях, отдельных эпидемиологических исследований, а также по результатам клинических исследований во время разработки ЛС и постмаркетинговых наблюдений. Однако в литературе имеются данные, касающиеся распространенности лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в отдельных странах или их регионах. Так, в исследовании M. Molokhia и соавт. [17] изучена распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на юго-западе Франции в период с 1 января 1999 г. по 1 января 2005 г. Исследование охватило 614 тыс. человек. Сведения о QT-удлиняющем эффекте ЛС получены по медицинским картам больниц, базам национальных

или региональных систем фармаконадзора, а также отчетов врачей, выполненных в соответствии с разработанными международными диагностическими критериями для лекарственно-индуцированных удлинений QT. В результате исследования выяснилось, что распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на юго-западе Франции составила 10,9 случая на 1 млн населения в год (95% доверительный интервал 7,8–14,8). Данные Управления по контролю за ЛС и продуктами медицинского назначения Швеции (Swedish Medical Products Agency, MPA) свидетельствуют о распространенности лекарственно-индуцированного удлинения QT, равной 40 случаев на 1 млн населения в год (95% доверительный интервал 21,9–67,1) [17, 18]. Соответствующий показатель в Бельгии составил 39 случаев на 1 млн, в Германии – 13, в Испании – 9,5, а в 3 регионах Италии – 6,6 случая на 1 млн населения в год [17, 19]. ВОЗ, обобщив данные отчетов о нежелательных побочных реакциях (НПР) ЛС, сообщила, что в период с 1983 по 1999 г. отмечалось возникновение 761 случая развития TdP, 34 из которых закончились смертельным исходом [20].

М. Molokhia и соавт. [17] также выяснили, что наибольшее число случаев удлинения QT/TdP развивалось на фоне терапии антиаритмиками III класса – 58%, из них 69% ассоциированы с приемом амиодарона в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиаритмиками. Антиаритмики I класса (флекаинид, хинидин) ассоциированы с удлинением QT в 7,2% случаев, антипсихотики (амисульприд, тиоридазин, перидиазин) – в 1,8%, а противомикробные препараты (клофамизин, ломефлоксацин, итраконазол) – в 3,6%.

Полученные в исследовании М. Molokhia и соавт. [17] данные соотносятся с показателями ВОЗ, свидетельствующими о том, что большинство сообщений об удлинении интервала QT/TdP связаны с антиаритмическими препаратами I и III классов (хинидин; амиодарон, соталол), за которыми следуют антимикробные препараты (макролиды, фторхинолоны) [17]. Распространенность удлинения QT, ассоциированная с хинидином, варьирует в пределах от 2,0 до 8,8%, соталолом – от 1,8 до 4,8%. Частота развития удлинения QT при использовании моксифлоксацина составляет около 4 на 7,7 млн пациентов [17]. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA), 374 случая удлинения интервала QT/TdP, зарегистрированных в США, связаны с приемом антимикробных препаратов, 62% из них – с макролидами и фторхинолонами [21].

В настоящее время число фиксируемых лекарственно-индуцируемых удлинений интервала QT, а также TdP растет благодаря большей осведомленности пациентов и медицинского персонала, а также налаженной системе отчетов о подобных НПР ЛС. Тем не менее многие исследователи высказывают предположение о недостаточной степени информированности об истинной распространенности указанных НПР, которая на самом деле достигает показателей, превышающих имеющиеся в настоящее время по меньшей мере в 10 раз [20, 22].

Частота развития удлинения QTc, ассоциированного с использованием различных представителей отдельных групп ЛС, а также механизмы, обуславливающие его возникновение, представлены в таблице.

Удлинение интервала QT и развитие тахикардии типа пируэт: ФР

ФР удлинения интервала QT принято делить на модифицируемые и немодифицируемые. Так, к немодифицируемым ФР относят врожденное удлинение интервала QT; женский пол; пожилой и старческий возраст (65 лет и более); наличие структурной патологии сердца/заболевания

сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.); наличие патологии печени и/или почек. К модифицируемым ФР относят брадикардию, особенно в сочетании с экстрасистолией с компенсаторными паузами; гипокалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию; истощение или ожирение; «стимулированное» состояние: физические нагрузки, стрессы или использование симпатомиметиков (допамин, адреналин или сальбутамол); лекарственные взаимодействия: использование более одного лекарственного препарата, способного удлинить интервал QT; применение препарата, замедляющего метаболизм другого препарата, способного удлинить интервал QT; использование препарата, способного нарушить баланс электролитов; применение ЛС, способного вызвать нарушение функции печени и/или почек; передозировку ЛС, удлиняющего интервал QT, или его быстрое внутривенное введение.

Так, в исследовании М. Lehmann и соавт. [23] выявлено, что у женщин чаще встречается первичное удлинение QT, лекарственно-индуцированное удлинение QT, а также в 2–3 раза чаще развивается TdP. В обзоре G. Jakobson и соавт. [24] исследователи обнаружили, что у чуть более 1/2 (50,8%) пожилых пациентов (возраст 80 лет и старше) с медикаментозным TdP она развивалась в результате «неосторожного введения» ЛС, пролонгирующего QT-интервал, из них у 51,6% «неосторожное введение» ЛС, удлиняющего QT, осуществлено на фоне терапии другим QT-удлиняющим препаратом, а у 25,8% пациентов – на фоне исходно пролонгированного интервала QT.

Другое исследование показало, что около 40–50% случаев медикаментозного удлинения интервала QT и/или TdP являются результатом лекарственного взаимодействия с ингибиторами метаболизма QT-удлиняющих ЛС, 10% связаны с дисбалансом электролитов, около 10% обусловлены одновременным использованием других препаратов, пролонгирующих QT, и примерно в 10–20% случаев отсутствуют очевидные ФР.

Удлинение интервала QT – необходимое условие для развития тахикардии типа пируэт. Однако у некоторых лиц само по себе удлинение QT не способно привести к TdP. Так, риск развития TdP возрастает, когда интервал QT заметно увеличен и превышает 500 мс [13, 25] или удлинение QT не достигает критических величин, но сочетается с так называемыми ФР тахикардии типа пируэт. D. Zeltser и соавт. [26] показали, что почти у 100% пациентов, получающих QT-удлиняющие препараты некардиологического профиля, у которых развилась TdP, имелся хотя бы один ФР, а 72% имели 2 ФР и более.

В свою очередь, развитие TdP на фоне удлинения QTc наиболее часто ассоциировано с такими ФР, как женский пол, структурная патология сердца, гипокалиемия, лекарственные взаимодействия, причем вероятность развития TdP увеличивается при одновременном наличии нескольких ФР [26].

QT-удлиняющее действие ЛС считается официально признанным с 1960-х годов. Именно тогда появилась возможность зарегистрировать случаи удлинения интервала QT с развитием TdP у пациентов, принимающих хинидин. Хотя гораздо раньше, еще с 1920-х годов, исследователями отмечались случаи развития внезапных синкопальных состояний и внезапной смерти пациентов, принимающих данный препарат. Сделанное открытие послужило началом к инициализации большого количества исследований, направленных на изучение влияния препаратов группы хинидина (антиаритмиков) на величину интервала QT. Результатом стал вывод о том, что ЛС данной фармакологической группы, обладающие потенциальной способностью к удлинению интервала QT, увеличивают риск развития TdP в первые 1–2 года терапии от 1 до 3% [27–29], за исключением амиодарона.

Частота возникновения удлинения интервала QT, ассоциированного с приемом некоторых ЛС, зарегистрированная в международной базе данных НПР ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений) и механизмы развития указанной НПР Incidence of QT interval prolongation associated with the use of some medications registered in international database of adverse effects (AE) WHO VigiBase (absolute number of reports) and mechanisms of AE development		
Механизмы действия	Частота возникновения удлинения интервала QT (абсолютное количество сообщений)	
<i>Антипсихотики</i>		
Прямое и не прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 3A4)	Галоперидол	16
	Зипразидон	11
	Кветиапин	30
	Клозапин	12
	Оланзапин	22
	Рisperидон	17
	Сертиндол	1
	Сультпирид	13
	Тиоридазин	2
	Хлорпромазин	3
<i>Антидепрессанты</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4)	Амитриптилин	8
	Доксепин	2
	Дезипрамин	Нет данных
	Имипрамин	3
	Клопмирамин	5
	Флуоксетин	16
	Сертралин	18
	Пароксетин	5
<i>Антиаритмики</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Na} , I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 2D6, CYP 3A4)	Хинидин	2
	Прокаинамид	1
	Амиодарон	75
	Соталол	9
	Дизопирамид	7
	Дофетилид	3
	Ибутилид	Нет данных
	Азимилид	Нет данных
<i>Антибиотики</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 3A4) для макролидов	Эритромицин	4
	Кларитромицин	50
	Азитромицин	22
	Грепафлоксацин	Нет данных
	Спарфлоксацин	Нет данных
	Моксифлоксацин	20
	Левифлоксацин	31
	Офлоксацин	Нет данных
	Ципрофлоксацин	22
<i>Противогрибковые</i>		
Прямое и не прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 3A4)	Флуконазол	14
	Кетоконазол	1
	Итраконазол	4

Механизмы действия	Частота возникновения удлинения интервала QT (абсолютное количество сообщений)	
<i>Противоопухолевые</i>		
Выраженное прямое и не прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , незначительное антагонистическое действие на I _{Ks} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4/5)	Триоксид мышьяка	4
	Депсипептид	Нет данных
	Вориностат	Нет данных
	Акситиниб	Нет данных
	Вандетаниб	Нет данных
	Дазатиниб	1
	Кабозантиниб	Нет данных
	Нилотиниб	Нет данных
	Пазопаниб	Нет данных
	Понатиниб	Нет данных
Сорафениб	Нет данных	
Сунитиниб	3	
<i>Антигистаминные</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr}	Терфенадин	Нет данных
	Астемизол	Нет данных
<i>Прокинетики</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 3A4)	Цизаприд	1
<i>Гиполипидемические</i>		
Непрямое антагонистическое действие на I _{Kr} , незначительное антагонистическое действие на I _{Ks}	Пробукол	1
<i>Диуретики</i>		
Снижение содержания внеклеточного калия	Фуросемид	14
Примечание. I _{Kr} – быстро активирующиеся калиевые каналы задержанного выпрямления, I _{Na} – быстрые натриевые каналы.		

Однако уже в 1970-х годах зафиксированы случаи удлинения QT при использовании ЛС некардиологического профиля. Первыми представителями некардиологической группы ЛС, на фоне применения которых зафиксировано удлинение интервала QT, были антипсихотические препараты, в частности тиоридазин [29, 30]. В дальнейшем сообщений о подобном НПР на фоне применения представителей различных фармакологических групп становилось все больше, и к настоящему времени практически в каждой группе ЛС есть отдельные препараты, обладающие потенциальной способностью влиять на продолжительность интервала QT, количество которых в настоящее время составляет в среднем 2–53% от общего числа ЛС. К числу наиболее известных и часто используемых групп ЛС, включающих представителей обладающих QT-удлиняющим эффектом, относятся: антиаритмические (IA, IC и III класса) препараты, гиполипидемические средства, антипсихотики, антидепрессанты, антибактериальные препараты из групп макролидов и фторхинолонов, антигистаминные средства, противоопухолевые и противогрибковые препараты, прокинетики, диуретические препараты (кроме калийсберегающих). Кроме того, перечень ЛС, обладающих потенциальной способностью к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, постоянно обновляется.

Специалистами Аризонского университета (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, Az-

CERT) разработан веб-сайт CredibleMeds.org [31], ставший единственным и самым надежным источником информации в своем роде для пациентов, медицинских и научных работников. CredibleMeds.org включает список из более чем 220 препаратов, размещенных в 4 категориях в соответствии с ЛС-ассоциированным риском удлинения интервала QT и развития TdP.

Первую категорию составляют ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии, которые не должны приниматься без согласования с лечащим врачом; вторую – ЛС с вероятным риском развития пируэтной тахикардии. Так, несмотря на отчетливую фиксацию удлинения интервала QT на ЭКГ при использовании препаратов этой категории, четкие данные о развитии пируэтной тахикардии в настоящее время отсутствуют. Однако вероятность развития TdP повышается при использовании 2 ЛС и более из данной категории. Третью категорию составляют ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии, т.е. риск удлинения QT и развития TdP проявляется в определенных случаях. Например, при врожденном удлинении интервала QT, передозировке ЛС данной категории или при комбинированном приеме ЛС этой группы. И, наконец, четвертую категорию составляют ЛС, приема которых нужно избегать при врожденном удлинении интервала QT.

Необходимо также отметить, что организация CredibleMeds регулярно отслеживает ЛС и ассоциированные с ними риски, как уже представленные в своих списках, так и появляющиеся вновь с целью оперативного обновления имеющихся сведений.

Учитывая изложенное, необходимо отметить, что как удлинение интервала QTc, так и ассоциированный с ним риск развития жизнеугрожающих аритмий, в том числе TdP, и ВСС представляют научный и практический интерес, достойный отдельного и подробного рассмотрения и отражения в отдельных обзорах. В данном обзоре будет рассмотрено влияние различных отдельных групп ЛС на продолжительность интервала QTc.

Профилактика и лечение лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc

Согласно данным литературы, количество случаев развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в целом не очень велико, и далеко не у всех больных на фоне увеличения продолжительности интервала QT развиваются TdP. Так, пируэтная тахикардия, по разным данным, развивается в 6–10% всех случаев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [32, 33]. Однако реальная угроза для жизни (на долю TdP приходится в общей сложности 5% в общей структуре причин ВСС) диктует необходимость обращать самое пристальное внимание не эту проблему. Наиболее важными направлениями являются разработка и применение в клинической практике профилактических мероприятий, призванных предотвратить проявление кардиотоксических НПР ЛС.

Как было ранее изложено, выделяют ряд ФР развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [34], а также ФР развития TdP на фоне удлинения QTc [26]. Риск удлинения продолжительности интервала QT и TdP увеличивается при одновременном наличии нескольких ФР [26].

Именно поэтому необходимо оценивать не только потенциальную QT-удлиняющую способность препарата перед его назначением пациенту, но и наличие всех других факторов, определяющих и повышающих риск лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT, в том числе других ЛС. Все модифицируемые ФР (например, нарушения электролитного обмена), а также другие назначения, таящие угрозу лекарственного взаимодей-

ствия, должны быть скорректированы. Необходимо помнить, что следует избегать одновременного назначения 2 и более QT-удлиняющих средств, комбинаций QT-удлиняющего препарата с ингибиторами ферментов цитохрома P450, влияющих на метаболизм QT-продолжающих ЛС, а также с ЛС, нарушающими баланс электролитов, вызывающими нарушение функции печени и/или почек.

До начала лечения необходимо выполнить регистрацию ЭКГ в 12 отведениях с определением скорректированного интервала QT (QTc). В процессе терапии QT-удлиняющими препаратами важно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях с определением QTc: на 7–15-й день после начала лечения или после увеличения дозы ЛС, затем ежемесячно в течение первых 6 мес, затем каждые 6–12 мес при продолжении лечения данным ЛС. Ежедневная регистрация ЭКГ рекомендована пациентам, имеющим патологию сердца, удлинение интервала QT в анамнезе, электролитные расстройства, брадикардию, а также лицам, получающим сопутствующие препараты, удлиняющие интервал QT.

При исходном значении QTc > 0,45 с необходимо, по возможности, использовать альтернативные препараты, не обладающие QT-удлиняющим эффектом. При невозможности отказа от QT-удлиняющих ЛС необходимо использовать наиболее безопасный препарат в группе и самую низкую эффективную дозу ЛС.

При увеличении длительности QTc > 0,5 с или 0,06 с и выше от исходного значения следует отменить все подозреваемые в отношении QT-удлиняющего эффекта препараты, проверить и устранить возможные ФР (электролитные расстройства, брадикардия). Лечение может быть возобновлено после квалифицированной консультации кардиолога с оценкой отношения польза/риск, в уменьшенной дозе ЛС и только после нормализации величины QTc. Осуществление мониторинга ЭКГ и всех модифицируемых ФР является обязательным.

В случае развития TdP необходимы немедленная отмена всех подозреваемых ЛС, внутривенное введение сульфата магния, при затяжном эпизоде тахикардии показано выполнение кардиоверсии, также необходимо провести мониторинг и коррекцию электролитных нарушений.

И конечно, важную роль играет информированность пациентов о необходимости уведомления лечащих врачей относительно наличия врожденного удлинения интервала QT или эпизодов лекарственно-индуцированного удлинения QT в анамнезе, а также эпизодов сердцебиения, одышки, головокружения или обморочных состояний.

Заключение

Проблема лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc – одна из наиболее актуальных в настоящее время, актуальных настолько, что одним из показателей, необходимых для абсолютно всех новых ЛС, является определение их влияния на продолжительность интервала QT. До окончательного решения этой проблемы еще далеко, однако меры, предпринимаемые для ее решения, настраивают на оптимистический лад. Продолжаются исследования in vitro и in vivo в области механизмов воздействия ЛС на потенциал действия кардиомиоцитов. Идут активная разработка и апробация алгоритмов действий пациентов и медицинского персонала, призванных заподозрить, купировать или предотвратить развитие лекарственно-индуцированных удлинений интервала QT/TdP. Ведутся работы по формированию и насыщению баз данных, учитывающих НПР ЛС, в том числе и кардиотоксические. Создаются электронные ресурсы, посвященные удлинению интервала QT/TdP, в том числе и лекарственно-индуцированному, содержащие просвещающую и обучающую информацию, необходимую для медицинских работников и пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Сердечно-сосудистые заболевания. www.who.int; [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Serdechno-sosudistyie zabolevaniia. www.who.int; [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (in Russian).]
- Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2017. М.: Стат. сб./Rosstat, 2017. [Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaichenko N.M. et al. Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. Moscow: Stat. sb./Rosstat, 2017 (in Russian).]
- Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). Рос. кардиол. журн. 2011; 2: 59–64. [Iakushin S.S., Boitsov S.A., Furmenko G.I. et al. Vnezapnaia serdechnaia smert' u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia Zabolevaemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lecheniia ostrykh form IBS (REZONANS). Ros. kardiolog. zhurn. 2011; 2: 59–64 (in Russian).]
- Солохин Ю.А., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Внезапная внегоспитальная сердечная смерть в молодом возрасте (анализ за 5 лет по данным 2-го танатологического отделения бюро Судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы). Мед. экспертиза и право. 2013; 4: 16–23. [Solokhin Yu.A., Makarov L.M., Komolyatova V.N. Vnezapnaia vnegospital'naia serdechnaia smert' v molodom vozraste (analiz za 5 let po dannym 2-go tanatologicheskogo otdeleniia biuro Sudebno-meditsinskoi ekspertizy Departamenta zdравookhraneniia g. Moskvy). Med. ekspertiza i pravo. 2013; 4: 16–23 (in Russian).]
- Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика-М, 2003. [Vnezapnaia serdechnaia smert'. Rekomendatsii Evropeiskogo kardiologicheskogo obshchestva. Moscow: Medpraktika-M, 2003 (in Russian).]
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. Circulation 1992; 85: 12–20.
- Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989; 117: 151–9.
- Leclercq JF, Coumel P, Maison-Blanche P et al. Mechanisms determining sudden death. A cooperative study of 69 cases recorded using the Holter method. Arch Mal Coeur Vaiss 1986; 79 (7): 1024–33.
- Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е изд.). М.: Медпрактика-М, 2018. [Shliakhto E.V., Arutiunov G.P., Belenkov Yu.N., Boitsov S.A. Natsional'nye rekomendatsii po opredeleniiu riska i profilaktike vnezapnoi serdechnoi smerti (2-e izd.). Moscow: Medpraktika-M, 2018 (in Russian).]
- Burton F, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractoriness. Cardiovas Res 2001; 50: 10–23.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. Circulation 1994; 90: 779–85.
- Цибулькин Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клинико-патфизиологические аспекты. Практик. медицина. 2012; 5 (60): 98–103. [Tsilbul'kin N.A. Sindrom udlinennogo intervala QT – osnovnye kliniko-patofiziologicheskie aspekty. Prakt. meditsina. 2012; 5 (60): 98–103 (in Russian).]
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. Drugs 2002; 62 (11): 1649–71.
- Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. РМЖ. 2001; 18: 750–4. [Ostroumova O.D. Udlineniye intervala QT. RMZh. 2001; 18: 750–4 (in Russian).]
- Salle P, Rey JL, Bernasconi P et al. Torsades de pointe. Aapropos of 60 cases. Ann Cardiol Angiol 1985; 34: 341–8.
- Clinical overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes. www.crediblemeds.org. <https://crediblemeds.org/healthcare-providers/practical-approach/>
- Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 386–95.
- Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. Eur Heart J 2001; 3: 70–80.
- Sarganas G, Garbe E, Klimpel A et al. Haverkamp, Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. Europace 2014; 16: 101–8. DOI: 10.1093/europace/eut214
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart 2003; 89 (11): 1363–72. DOI: 10.1136/heart.89.11.1363.
- US FDA. Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. N Engl J Med 1996; 335: 290–301.
- Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1997; 29 (1): 93–9.
- Jackobson G, Carmel NN, Lotan D et al. Reckless administration of QT interval-prolonging agents in elderly patients with drug-induced torsade de pointes. Z Gerontol Geriatr 2016; 51 (1): 41–7.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348 (19): 1866–74.
- Zeltser D, Justo D, Halkin A et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 282–90.
- Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. Am J Cardiol 1990; 65: 74A–81A.
- Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 852–8.
- Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 857–65.
- Hollister LE, Kosek JC. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. JAMA 1965; 192: 1035–8.
- Woosley RL, Heise CW, Gallo T et al. CredibleMeds. <https://crediblemeds.org/>
- Camm AJ, Malik M, Yap YG. Acquired long QT syndrome. Oxford: Blackwell, 2004.
- FDA. Tikosyn (dofetilide), NDA 20-931. Risk evaluation and mitigation strategy document, 2013; NDA 20-931/S-007.
- Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. Canadian Pharmacists Journal/Revue Des Pharmaciens Du Canada 2016; 149 (3): 139–52. DOI: 10.1177/1715163516641136

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: giv5555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Irina V. Goloborodova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: giv5555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций)

А.Г. Евдокимова[✉], А.А. Голикова, Р.И. Стрюк, Е.Г. Лобанова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ aevdokimova@rambler.ru

Аннотация

В настоящей статье представлена актуальность проблемы диагностики и лечения больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в связи с неуклонным ростом этого заболевания и его осложнений. Хроническая гипергликемия – это ведущий фактор развития сердечно-сосудистых осложнений с повреждением органов зрения, почек, сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, являющихся причиной инвалидизации, смертности больных с СД 2-го типа и определяет его социальную значимость. В статье приводится определение понятия и классификации СД, описываются диагностические критерии СД 2-го типа и других нарушений гликемии. Подчеркивается, что гликированный гемоглобин (6,5% и выше) является диагностическим критерием СД 2-го типа. Особое внимание уделяется самоконтролю гликемии с помощью глюкометра Контур™ Плюс Уан (Contour™ Plus One), отличием которого является возможность синхронизации с мобильным приложением Контур™ Диабетис. Определены терапевтические цели СД 2-го типа согласно консенсусу ADA/EASD-2018 (Американская диабетическая ассоциация/Европейская ассоциация по изучению СД) и алгоритмам Российской ассоциации эндокринологов (2019 г.). Даны рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов в определенных клинических ситуациях с учетом их рациональных комбинаций. Описаны особые преимущества ведения больных согласно отечественным рекомендациям.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, самоконтроль гликемии.

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Голикова А.А., Стрюк Р.И., Лобанова Е.Г. Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций). Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 69–77. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190449

Lecture

Modern aspects of diabetes mellitus type 2 treatment in cardiology practice (in the context of EASD/ADA consensus and Russian guidelines)

Anna G. Evdokimova[✉], Anna A. Golikova, Raisa I. Striuk, Elena G. Lobanova

A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉ aevdokimova@rambler.ru

Abstract

The article presents the importance of the problem of diagnostics and treatment of patients with diabetes mellitus (DM) type 2 in the light of steady increase of the prevalence of the disorder and its complications. Chronic hyperglycemia is a leading factor of cardiovascular disorders development associated with damage of eyes, kidneys, cardiac vessels, brain, and lower extremities arteries that results in disability and mortality of patients with DM type 2 and defines its social significance. The article provides definition of DM concept and classification, characterizes DM type 2 and other glycemic disorders diagnostic criteria. It is outlined that glycated hemoglobin (6.5% and more) is the diagnostic criterion for DM type 2. Special attention is given to glycemia self-control with the use of Contour™ Plus One glucometer, the distinguishing feature of which is the possibility of synchronization with mobile application Contour™ Diabetes. Therapeutic goals of DM type 2 treatment are defined according to ADA/EASD-2018 consensus (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes) and Russian Association of Endocrinologists algorithms (2019). Recommendations for personalization of antihyperglycemic drugs choice in various clinical cases in consideration of rational drug combinations are given. Particular advantages of treatment using Russian guidelines are discussed.

Key words: diabetes mellitus type 2, atherosclerotic cardiovascular disorders, chronic cardiac failure, glycemia self-control.

For citation: Evdokimova A.G., Golikova A.A., Striuk R.I., Lobanova E.G. Modern aspects of diabetes mellitus type 2 treatment in cardiology practice (in the context of EASD/ADA consensus and Russian guidelines). Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 69–77. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190449

Введение

По данным мировой статистики сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний и самым распространенным среди эндокринной патологии. Несмотря на большие достижения в исследовании патогенеза СД 2-го типа, диагностике, лечении, а также появлении новых классов сахароснижающих препаратов, которые позволили внедрить новые аспекты в алгоритм лечения, численность больных СД продолжает неуклонно расти. Если в 1990 г. число больных СД в мире составляло 130 млн, в 2011 г. оно увеличилось до 366 млн, к 2015 г. составило 420 млн, достигнув, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2017 г. 424,9 млн человек. По прогнозу IDF, к 2040 г. число больных СД увеличится до 642 млн [1]. По данным федерального регистра СД в РФ на окончание 2018 г. состояли на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения),

из них: 92% – СД 2-го типа, 6% – СД 1-го типа и 2% – другие типы СД. При этом реальная численность больных СД 2-го типа в РФ, согласно данным Российского эпидемиологического исследования NATION, в 2 раза выше [2]. Одной из основных причин считается отсутствие своевременной диагностики заболевания, что приводит к прогрессированию диабетических осложнений вследствие развития микроангиопатий: ретинопатии, нефропатии; а также макроангиопатий, способствующих поражению магистральных сосудов сердца и головного мозга, артерий нижних конечностей, которые являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД 2-го типа, определяя его социальную значимость [3].

Это стимулирует к постоянному обновлению международных рекомендаций Европейской ассоциации по изучению СД (EASD), Американской диабетической ассоциации (ADA, 2018), а также Российской ассоциации эндокринологов

Таблица 1. Классификация СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями) [2] Table 1. DM classification (WHO, 1999, as supplemented) [2]	
СД 1-го типа Иммуноопосредованный Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2-го типа	С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или С преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	Генетические дефекты функции β -клеток Генетические дефекты действия инсулина Заболевания экзокринной части поджелудочной железы Эндокринопатии СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами Инфекции Необычные формы иммунологически опосредованного СД Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*
Другие специфические типы СД	
<i>Генетические дефекты функции β-клеток</i>	
MODY-1 MODY-2 MODY-3 Очень редкие формы MODY	Транзиторный неонатальный СД** Перманентный неонатальный СД** Мутация митохондриальной ДНК Другие
<i>Генетические дефекты действия инсулина</i>	
Инсулинорезистентность типа А Лепречаунизм	Синдром Рабсона–Менденхолла Липоатрофический СД Другие
<i>Заболевания экзокринной части поджелудочной железы</i>	
Панкреатит Травма/панкреатэктомия Опухоли Муковисцидоз	Гемохроматоз Фиброкалькулезная панкреатопатия Другие
<i>Эндокринопатии</i>	
Акромегалия Синдром Кушинга Глюкагонома Феохромоцитома	Гипертиреоз Соматостатинома Альдостерома Другие
<i>СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами</i>	
Никотиновая кислота Глюкокортикоиды Тиреоидные гормоны α -Адреномиметики β -Адреномиметики β -Адреноблокаторы Тиазиды	Диазоксид Дилантин Пентамидин Вакор α -Интерферон Другие (в том числе лечение ВИЧ, посттрансплантационный СД)
<i>Инфекции</i>	
Врожденная краснуха Цитомегаловирус Другие	
<i>Необычные формы иммунологически опосредованного СД</i>	
Антитела к инсулину Антитела к рецепторам инсулина Stiff-man-синдром (синдром «ригидного человека»)	Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 и 2-го типа IPEX-синдром Другие
<i>Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД</i>	
Синдром Дауна Атаксия Фридрейха Хорея Гентингтона Синдром Клайнфельтера Синдром Лоренса–Муна–Бидля Миотоническая дистрофия	Порфирия Синдром Прадера–Вилли Синдром Тернера Синдром Вольфрама Другие
*Кроме манифестного СД; **диагноз неонатального СД обычно ставится в возрасте до 6 мес. *Except symptomatic DM; **neonatal DM is usually diagnosed at the age less than 6 months.	

(РАЭ, 2019). В указанных документах сделан акцент на способы управления заболеванием, возможности проведения индивидуального гликемического контроля у взрослых пациентов с СД 2-го типа, представлены алгоритмы дифференцированного подхода к назначению препаратов с доказанными кардиопротективным и нефропротективным эффектами действия пациентам СД 2-го типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП), а также рекомендаций по ведению больных с риском гипогликемических состояний, из-

быточной массой тела. В документах отражены современные стратегии, тактика фармакотерапии СД, основанная на многочисленных исследованиях с высоким уровнем достоверности доказательств и уровнем убедительности рекомендаций для диагностических, лечебных, реабилитационных и профилактических вмешательств [2, 4]. Согласно обновленным рекомендациям особое значение придается:

- методам контроля глюкозы с дополнением информации о непрерывном мониторинговании глюкозы;

- персонализированному подходу к выбору терапии;
- индивидуальным целям лечения.

В документах обновлена тактика, касающаяся выбора фармакологических препаратов у взрослых пациентов с СД 2-го типа, в том числе принимаются во внимание личные предпочтения пациента в выборе препарата, с учетом большого количества видов лечения и возможностей сахароснижающей терапии для достижения целевых уровней гликемии. Также обновлены позиции, касающиеся стратификации лечебной тактики в дебюте СД 2-го типа: в качестве критерия использовано превышение исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) над целевым.

Документ EASD не предлагает радикальных изменений в вопросах лечения больных СД 2-го типа и согласуется с отечественными клиническими рекомендациями, представленными в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом РАЭ 2019 г., которые постоянно обновляются, в том числе с учетом рекомендаций ADA и EASD.

В данной публикации мы считаем возможным остановиться лишь на некоторых аспектах, представленных в Алгоритмах, оказания медицинской помощи для оптимального диабетического контроля и улучшения качества жизни пациентам СД 2-го типа согласно консенсусу ADA/EASD 2018 г. и РАЭ 2019 г. в кардиологической практике.

Определение понятия и классификация СД

СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Представленная классификация СД соответствует рекомендациям РАЭ (2019 г.), основанным на классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ); табл. 1.

Следует отметить, что диагностические критерии СД за последние 20 лет существенных изменений не претерпели. Однако врачи общей практики, терапевты, кардиологи должны их знать и грамотно анализировать в своей повседневной практике. РАЭ приняты диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013); табл. 2.

В обновленных рекомендациях ADA/EASD 2018 г. и РАЭ 2019 г. особое внимание уделено ведению пациентов пожилого возраста. У лиц в возрасте 65 лет и старше рекомендуется проведение скрининга на раннее выявление умеренных когнитивных нарушений, слабоумия и/или депрессии при первичном выявлении СД. Когнитивные нарушения при СД могут варьировать от легкой дисфункции до потери памяти и слабоумия. При выявлении когнитивных нарушений показано проведение диагностического тестирования, при необходимости консультация специалиста для когнитивно/нейропсихологической оценки. Обнаружение у пациента когнитивной дисфункции требует обеспечить уход, оказывать медицинскую и социальную помощь с привлечением дополнительных лиц, упростить схемы приема медикаментозных препаратов. Когнитивная дисфункция затрудняет достижение целевых уровней гликемии, осуществление мониторинга показателей гликемии, коррекции сахароснижающей терапии, режима питания, диетотерапии.

HbA_{1c} как диагностический критерий СД

HbA_{1c} является показателем состояния углеводного обмена на протяжении 3 мес и отражает среднее содержание глюкозы в крови за этот период. В 2011 г. ВОЗ одобрила

Таблица 2. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [2]
Table 2. Diagnostic criteria of DM and other glycaemic disorders (WHO, 1999–2013) [2]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л ¹	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма ²
<i>Норма</i>		
Натощак и	<5,6	<6,1
через 2 ч после ПГТТ	<7,8	<7,8
<i>СД³</i>		
Натощак	≥6,1	≥7,0
или через 2 ч после ПГТТ	≥11,1	≥11,1
или случайное определение ⁴	≥11,1	≥11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
Натощак (если определяется)	<6,1	<7,0
и через 2 ч после ПГТТ	≥7,8<11,1	≥7,8<11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>		
Натощак и	≥5,6<6,1	≥6,1<7,0
через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8
<i>Норма у беременных</i>		
Натощак и		<5,1
через 1 ч после ПГТТ и		<10,0
через 2 ч после ПГТТ		<8,5
<i>Гестационный СД</i>		
Натощак или		≥5,1<7,0
через 1 ч после ПГТТ или		≥10,0
через 2 ч после ПГТТ		≥8,5<11,1

¹Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии.
²Возможно использование сыворотки.
³Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.
⁴При наличии классических симптомов гипергликемии.
 Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.
¹Diagnostics is carried out in accordance with laboratory measures of glycaemia levels.
²Serum use is possible.
³DM diagnosis should always be confirmed with redetermination of glycaemia levels in following days, excluding cases of doubtless hyperglycaemia with acute metabolic decompensation or evident symptoms. Diagnosis of gestational DM can be established after single glycaemia test.
⁴When classic hyperglycaemia symptoms are present.
 Note. OGTT – oral glucose tolerance test.

возможность использования HbA_{1c} для диагностики СД. Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA_{1c}, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP Complications Trial) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ уровень HbA_{1c} 6,0–6,4% сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови. В качестве диагностического критерия СД 2-го типа выбран уровень HbA_{1c} ≥6,5% (48 ммоль/моль).

Определение уровня HbA_{1c} – удобный и надежный метод диагностики СД, который не требует специальной подготовки (состояния натощак), не зависит от времени

Таблица 3. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии СД 2-го типа по HbA_{1c}^{1,2} [2]
Table 3. Algorithm of personalized choice of therapy goals in DM type 2 according to HbA_{1c}^{1,2} [2]

Клинические характеристики/риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет АССЗ ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴ , %	<6,5	<7,0	7,5	<8,0	<8,5	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии, %	<7,0	<7,5	<8,0			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

¹Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

²Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT – до 6%.

³Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП СЗ–5, деменция.

Примечание. Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни», которое в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений.

¹Presented target levels do not apply to children, adolescents, and pregnant women.

²Normal level according to DCCT standards– up to 6%.

³Ischaemic heart disease (history of myocardial infarction, coronary arteries by-passing/stenting, angina); history of cerebrovascular accidents; lower extremity arteries disorders (with symptoms present).

⁴Main criteria of severe hypoglycemia risk include: history of severe hypoglycemia, symptomless hypoglycemia, long history of DM, chronic kidney disease СЗ–5, dementia.

суток, физических нагрузок, эмоциональных, стрессовых факторов накануне исследования. Поэтому метод нашел широкое применение в клинической практике. Однако существует ряд ситуаций, в которых HbA_{1c} может дать некорректные результаты, на что обращается внимание в обновленных рекомендациях ADA/EASD 2018 г. К ним относятся: серповидноклеточная анемия, II и III триместр беременности, проведение гемодиализа, недавняя кровопотеря или переливание крови, лечение эритропоэтином. Для диагностики СД у этой категории пациентов следует определять уровень глюкозы в плазме крови.

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз СД должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например дважды определенный HbA_{1c} или однократное определение HbA_{1c} в сочетании с однократным определением уровня глюкозы крови.

Терапевтические цели при СД 2-го типа

В 2013 г. IDF предложила увеличение целевого уровня HbA_{1c} до 8,5% у пациентов с СД пожилого возраста, имеющих деменцию или физически ослабленных.

В консенсусе ADA/EASD 2018 г. не определены четкие критерии по уровню HbA_{1c} в крови у пациентов с СД 2-го типа в старших возрастных группах (пожилого, старческого возраста) и в настоящее время проводится обсуждение этих критериев совместно с геронтологами.

Выбор показателей контроля углеводного обмена, представленных в российских Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, зависит от индивидуальных целей лечения и определяется возрастом пациента, ожидаемой продолжительностью жизни, наличием тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 3). Нужно отметить, что у категории пациентов, находящихся на завершающем этапе жизни, целью не ставится достижение определенного уровня HbA_{1c}, а есть только указание о необходимости избегания явных признаков декомпенсации – гипо- или гипергликемии.

Методы контроля уровня глюкозы крови

Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального использования. Именно самоконтроль глюкозы с помощью глюкометров в настоящее время и в дальнейшем будет оставаться основным в мировой практике. Благодаря полученной информации с помощью результатов самоконтроля можно оценить конкретную ситуацию по состоянию больного СД в зависимости от уровня глюкозы в крови до и после еды, влияния различных пищевых продуктов, физической нагрузки, приема сахароснижающих препаратов.

Рекомендуемая частота обследований при СД зависит от факта постановки диагноза, наличия осложнений, варианта сахароснижающей терапии, возраста пациента, типа СД. Так, в дебюте СД 2-го типа самоконтроль гликемии у взрослого пациента должен проводиться не менее 4 раз в сутки. Необходимая частота самоконтроля уровня гликемии при разных ситуациях у взрослых пациентов с СД 2-го типа без осложнений приведена в табл. 4. Детям и подросткам, находящимся на интенсифицированной инсулинотерапии или на терапии с помощью инсулиновой помпы, рекомендуется проводить исследование гликемии от 6 до 10 раз в сутки. Количество исследований может повышаться при подборе дозы инсулина у пациентов с декомпенсацией СД, при стрессах, интеркуррентных заболеваниях и физических нагрузках [2].

Некоторые современные глюкометры позволяют по-новому подойти к сбору и обработке информации при СД. В частности, система Контур™ Плюс Уан (Contour™ Plus One), предложенная компанией Ascensia Diabetes Care, реализует структурированный подход к контролю уровня гликемии [5]. Умная система Контур Плюс Уан благодаря интеграции с мобильным приложением Контур™ Диабетис (Contour™ Diabetes) значительно расширяет возможности управления СД. Глюкометр обладает высокой точностью измерений, превосходящей требования Международного стандарта ISO 15197:2013, что продемонстрировано как в лабораторных условиях, так и в клинических ис-

Рис. 1. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов у больных с установленными ССЗ или ХБП (EASD и ADA, 2018).
Fig. 1. Personalization of antihyperglycemic medications choice in patients with diagnosed CVD or CKD (EASD and ADA, 2018).

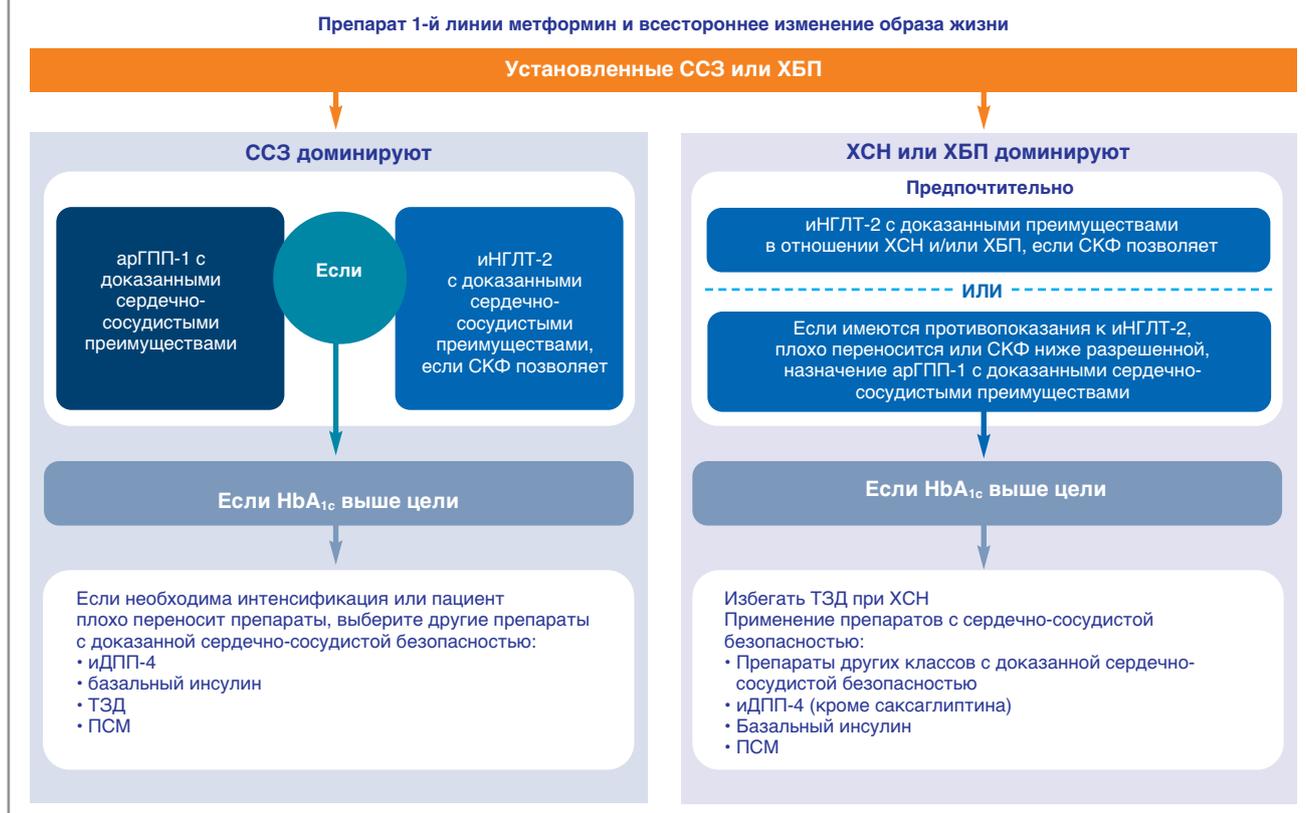


Таблица 4. Мониторинг больных СД 2-го типа без осложнений [2]
Table 4. Follow-up of patients with DM type 2 without complications [2]

Показатель	Частота обследования
<i>Самоконтроль гликемии</i>	
В дебюте заболевания	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
При недостижении целевых уровней гликемического контроля	
<i>В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии</i>	
На интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
На пероральной сахароснижающей терапии и/или арГПП-1 и/или базальном инсулине	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
На готовых смесях инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
На диетотерапии	Не менее 1 раза в неделю в разное время суток

следованиях. Контур Плюс Уан удобен в эксплуатации: он помогает уверенно выполнить измерение глюкозы пациентам различного возраста и уровня обучаемости; он информативный – с помощью трехцветной подсветки мгновенно сообщает пациенту, в каком диапазоне находятся показатели уровня глюкозы крови (выше целевых значений, в пределах целевого диапазона или ниже). Благодаря возможности дистанционного контроля данные приложения доступны не только пациентам, но и их родственникам. Приложение Контур Диабитис регистрирует и организует показания в содержательный персонализированный профиль уровня глюкозы крови, который может помочь пациенту и врачу понять и правильно оценить эффективность проводимой терапии, а также влияние на показатели глюкозы некоторых аспектов его повседневной жизни. Приложение также дает возможность пациенту отправлять отчеты врачу.

Как и в глюкометре Контур Плюс, благодаря технологии «Второй шанс» глюкометр Контур Плюс Уан дает возмож-

ность пациенту повторно наносить кровь на ту же тест-полоску в случае, когда первой капли крови было недостаточно. При этом время для дополнительного нанесения капли крови на тест-полоску в Контур Плюс Уан увеличено до 60 сек.

В условиях лечебно-профилактических учреждений необходимо использовать глюкометры для профессионального применения (многопользовательские, госпитальные), и выдерживающие многократные циклы дезинфекции.

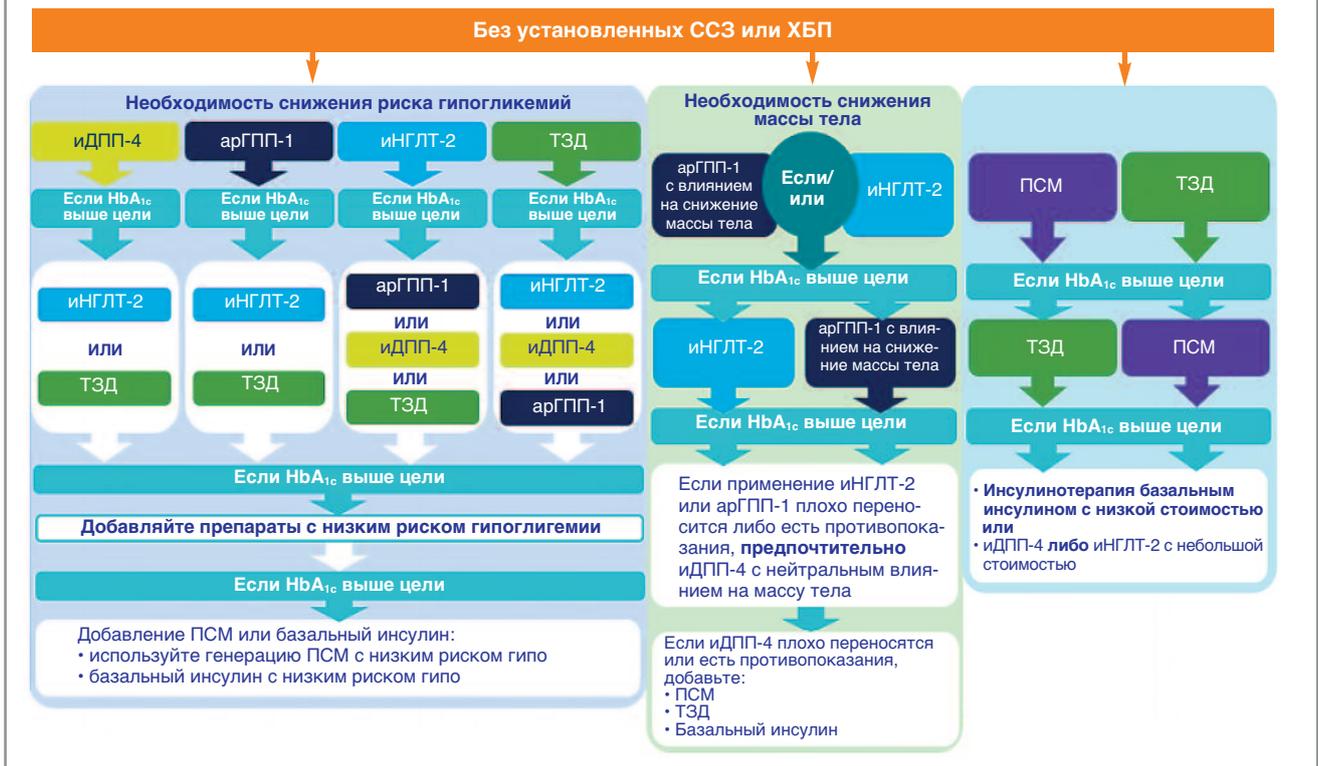
Для непрерывного мониторингования уровня глюкозы (CGM) существуют различные системы, в том числе работающие в режиме реального времени.

Общие принципы лечения СД 2-го типа

В настоящее время основой лечения СД 2-го типа остаются изменение образа жизни, рациональное питание, повышение физической активности и назначение метформина.

Стратификация сахароснижающей терапии проводится в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} при установлении диагноза СД 2-го типа. В зависимости от того, на-

Рис. 2. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов у больных без установленных ССЗ или ХБП (EASD и ADA, 2018).
Fig. 2. Personalization of antihyperglycemic medications choice in patients without diagnosed CVD or CKD (EASD and ADA, 2018).



сколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA_{1c} конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение. Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень пациента не более чем на 1% – показана монотерапия; если HbA_{1c} превышает целевой уровень на 1,0–2,5% – показана двойная терапия сразу со старта; если превышает целевой уровень больше чем на 2,5%, то можно начать с тройной терапии или инсулинотерапии.

В зависимости от доминирующей клинической ситуации, наличия осложнений, сопутствующей патологии проводится персонализация выбора сахароснижающих препаратов.

Это положение лежит в основе ADA/EASD консенсуса 2018 г. и РАЭ 2019 г. по управлению СД 2-го типа.

Эффективность проводимой сахароснижающей терапии следует контролировать каждые 3 мес по показателям уровня HbA_{1c} в крови, оценивая динамику его снижения.

При отсутствии возможности достижения индивидуального гликемического контроля не позднее чем через 3 мес проводится интенсификация сахароснижающей терапии путем добавления сахароснижающего препарата из другой группы или увеличение дозы ранее назначенного препарата.

Согласно стандартам EASD/ADA 2018 г. и РАЭ 2019 г. метформин остается препаратом выбора в лечении СД 2-го типа. Метформин нашел широкое применение в клинической практике на протяжении более 60 лет и, несмотря на большой арсенал сахароснижающих препаратов, остается препаратом первого выбора в лечении СД 2-го типа при отсутствии противопоказаний. Согласно последним рекомендациям метформин используется в качестве монотерапии у пожилых пациентов при $HbA_{1c} < 9\%$ в сочетании с модификацией образа жизни. При достижении целевого уровня HbA_{1c} через 3 мес рекомендовано продолжить терапию, оценивая показатели HbA_{1c} каждые 3–6 мес. Следует отметить, что в качестве сахароснижающего препарата метформин снижает HbA_{1c} так же эффективно, как и дру-

гие препараты, но без риска гипогликемических состояний. Необходимо помнить, что длительное применение метформина может привести к дефициту витамина B_{12} с развитием витамин- B_{12} -дефицитной анемии, поэтому рекомендован периодический контроль определения содержания витамина B_{12} в крови.

При отсутствии достижения целевых уровней HbA_{1c} и приверженности пациента лечению рекомендовано назначить двойную (комбинированную) терапию: модификация образа жизни + метформин + дополнительный сахароснижающий препарат (рис. 1).

При имеющемся риске ССЗ в качестве дополнительного сахароснижающего препарата следует назначить один из препаратов с имеющейся доказательной базой в отношении снижения риска серьезных сердечно-сосудистых событий и/или кардиоваскулярной смерти.

В настоящее время предпочтение следует отдавать комбинации метформина с агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) экзенатиду и лираглутиду, а также с селективными ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)/глифлозинами (эмпаглифлозину и канаглифлозину), обладающим доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами у больных с атеросклеротическими ССЗ – ACC3 [2]. Рекомендации основываются на результатах исследования LEADER, в котором на большом клиническом материале 9340 пациентов СД 2-го типа с высоким сердечно-сосудистым риском убедительно продемонстрировано снижение риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт), снижение риска сердечно-сосудистой смерти, снижение комбинированной конечной точки (коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) в группе пациентов, получавших лираглутид (арГПП-1) по сравнению с плацебо [6].

Результаты других многоцентровых клинических исследований, в частности EMPA-REG OUTCOME, показали, что

Рис. 3. Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте [2].
Fig. 3. Management tactics stratification depending on HbA_{1c} level at the onset [2].



Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA_{1c} должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA_{1c} рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже чем через 6 мес (у лиц с низким риском целесообразно не позже чем через 3 мес). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемии определенные препараты/классы имеют преимущества). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Метформин рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.

Personal approach to patients with determination of individual HbA_{1c} target level should be the basis of strategy for antihyperglycemic therapy choice. It is recommended to perform monitoring of treatment effectiveness by HbA_{1c} level every 3 months. The decision of therapy intensification should be made no later than after 6 months (in patients with low risk it is advisable no later than after 3 months). The choice of medications for combined therapy or in patients with metformin intolerance should be performed taking into account the personalized choice guidelines (if the patient has cardiovascular risk factors, atherosclerotic cardiovascular disorders, congestive heart failure, chronic renal disease, obesity, or hypoglycemia risk some medications/medication classes have certain advantages). In combined therapy use the rationality of medication combinations should be considered. Metformin is recommended for use in any combination of antihyperglycemic drugs unless contraindicated.

эмплаглифлозин (иНГЛТ-2) ассоциирован со снижением риска 4-компонентной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального мозгового инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии) и 3-компонентной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального мозгового инсульта) в группе пациентов с СД 2-го типа, включая больных с низким/умеренным или высоким сердечно-сосудистым риском [7].

Консенсус ADA/EASD 2018 г. рекомендует назначать медикаментозные препараты согласно алгоритму оказания лечебной помощи больным СД 2-го типа персонализированно в зависимости от доминирующей клинической ситуации.

Препаратом 1-й линии остается метформин (при отсутствии противопоказаний) и изменение образа жизни, включая контроль массы тела и физической активности.

При имеющихся у пациента ССЗ рекомендовано назначение препаратов с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами: арГПП-1 (эксенатид и лираглутид) и иНГЛТ-2 (эмплаглифлозин и канаглифлозин).

При отсутствии достижения целевых уровней HbA_{1c} или наличия нежелательных эффектов на препараты назначить сахароснижающие препараты из других групп с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью: ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4), тиазолидины (ТЗД), препараты сульфонилмочевины (ПСМ) последней генерации в небольших дозах, базальный инсулин.

При установлении диагноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) назначать препараты с доказанными преимуществами в отношении ХСН. Предпочтение следует отдать группе препаратов иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами в отношении ХСН при адекватной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Если целевых уровней HbA_{1c} достигнуть не удастся, интенсифицировать терапию, добавив препараты других групп с доказанной сер-

дечно-сосудистой безопасностью (арГПП-1 или препараты других классов: иДПП-4, кроме саксаглиптина, базальный инсулин, ПСМ последней генерации). При ХСН рекомендуется избегать назначения ТЗД [4].

Без установления ССЗ или ХБП выбор дополнительного препарата делается на основании оценки комплекса критериев эффективности: риска гипогликемии, состояния, массы тела, цены, способа применения и влияния на почки. При необходимости снижения риска гипогликемии добавляются иДПП-4, арГПП-1, иНГЛ-2, ТЗД. Если HbA_{1c} остается выше цели, то добавляют ПСМ новой генерации или базальный инсулин с низким риском гипогликемии; рис. 2 [4].

Общие принципы начала и интенсификации терапии больных СД 2-го типа, согласно Алгоритмам РАЭ–2019, приведены на рис. 3 [2].

Отечественные рекомендации (РАЭ, 2019) не противоречат консенсусу (ADA/EASD, 2018) по выбору сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа. Однако в отличие от консенсуса в отечественных Алгоритмах РАЭ–2019 даны рекомендации по стратификации лечебной тактики в зависимости от того, насколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA_{1c} (см. рис. 3) [2].

В отечественных рекомендациях по персонализации выбора сахароснижающих препаратов более подробно представлено их назначение при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, АССЗ, ХСН, ХБП, а также при ожирении и гипогликемии. Расширены рекомендации по ведению больных пожилого возраста с СД 2-го типа.

Согласно рекомендациям, представленным в табл. 5, следует придерживаться следующих правил ведения больных с СД 2-го типа с развитием сердечно-сосудистых осложнений:

- Больным с АССЗ рекомендуется использовать в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающие доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами.

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: иНГЛТ-2 арГПП-1	Метформин ПСМ идПП-4 ТЗД Акарбоза Инсулины	
АССЗ (кроме сердечной недостаточности)	иНГЛТ-2 арГПП-1 (лираглутид, семаглутид*)	Метформин ПСМ идПП-4 арГПП-1 ТЗД Акарбоза Инсулины	ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	иНГЛТ-2	Метформин ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) идПП-4 арГПП-1 Акарбоза Инсулины (осторожность на старте)	ПСМ (глибенкламид) ТЗД идПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С 1–3а (СКФ \geq 45 мл/мин/1,73 м ²)	иНГЛТ-2 арГПП-1 (лираглутид, семаглутид*) ПСМ (гликлазид МВ)	Метформин ПСМ идПП-4 арГПП-1 ТЗД Акарбоза Инсулины	ПСМ (глибенкламид при СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП С 3б–5 (СКФ $<$ 45 мл/мин/1,73 м ²)		Метформин (до ХБП С3б) ПСМ (до ХБП С4) идПП-4 арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С4) Инсулины	Метформин (при СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м ²) ПСМ (глибенкламид) иНГЛТ-2 арГПП-1 (при СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м ²) ТЗД Акарбоза идПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	Метформин арГПП-1 иНГЛТ-2	идПП-4 Акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта) ПСМ ТЗД Инсулины
Гипогликемии	Препараты с низким риском: Метформин идПП-4 арГПП-1 иНГЛТ-2 ТЗД Акарбоза		Препараты с высоким риском: ПСМ/глиниды Инсулины

*Регистрация препарата в РФ ожидается в 2019 г.
*Registration of the drug in the Russian Federation is expected in 2019.

Возраст, лет	Систолическое АД, мм рт. ст.*	Диастолическое АД, мм рт. ст.*
18–65	\geq 120 и $<$ 130	\geq 70 и $<$ 80
$>$ 65	\geq 130 и $<$ 140	

*Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.
*The lower limit of target blood pressure refers to individuals on antihypertensive therapy.

- У больных с ХСН или с высоким риском ее развития рекомендуется использовать в составе терапии иНГЛТ-2.
- У больных с множественными факторами риска преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1.
- В отечественных рекомендациях сделан особый акцент на тактику назначения сахароснижающей терапии у пожилых. Предпочтение следует отдавать использованию препаратов с низким риском гипогликемий, отсутствию нефро-, гепато- и кардиотоксичности. Метформин не имеет ограничений по возрасту и рекомендуется в качестве стартового препарата.
- В случае неэффективности рекомендуется назначение препаратов из группы идПП-4 как обладающих наиболее

- благоприятным профилем безопасности и при любой стадии ХБП.
- Прием ПСМ пожилым больным следует назначать осторожно из-за развития гипогликемии. Глибенкламид не рекомендован лицам старше 60 лет (рекомендации ВОЗ, 2012).
- иНГЛТ-2 показали значимые преимущества у пациентов с АССЗ и ХСН, однако у пожилых применяются осторожно, имеются инструктивные ограничения по возрасту, учитывают риск развития гиповолемии и ортостатической гипотонии.
- арГПП-1 показали значимые преимущества при АССЗ, однако снижение массы тела может быть нежелательно.

Таблица 7. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов [2]
Table 7. Rational combinations of antihyperglycemic medications [2]

	Метформин	идПП-4	ПСМ/глиниды	ТЗД	инГЛТ-2	арГПП-1	Базальный инсулин ¹	Инсулин короткого действия ¹
Метформин		+	+	+	+	+	+	+
идПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
ПСМ/глиниды	+	+		+	++	+	++	РНР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР ²	ННР ²
инГЛТ-2	+	+	+	+		+ ³	+	+
арГПП-1	+	НР	+	+	+ ³		+	НР
Базальный инсулин ¹	+	+	+	НР ²	+	+		+
Инсулин короткого действия ¹	+	НР	НР	НР ²	+	НР	+	

Примечание. + – рациональная комбинация, НР – нерациональная комбинация.

¹Включая аналоги инсулина.

²За исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности.

³У отдельных препаратов не внесена в инструкцию.

¹Including insulin analogues.

²Excluding confirmed cases of severe insulin resistance.

³Not included in directions for use in several medications.

- ТЗД не показаны из-за задержки жидкости и ухудшения течения ХСН.
- Акарбоза не показана из-за высокого риска гастроинтестинальных побочных эффектов.
- Инсулинотерапия в целом не отличается от схем, предложенных для больных с СД 2-го типа.

Согласно Алгоритмам–2019 РАЭ предполагаются более строгие целевые уровни артериального давления (АД), которые представлены в табл. 6.

Кроме того, в качестве целевого показателя липидного обмена рекомендовано использовать только уровень холестерина липопротеидов низкой плотности: при очень высоком риске – ниже 1,8 ммоль/л, при высоком риске – ниже 2,5 ммоль/л [2].

При применении комбинаций следует учитывать рациональность сочетания сахароснижающих препаратов (табл. 7).

Заключение

Изменения, внесенные в последние рекомендации, направлены на совершенствование подходов к лечению пациентов с СД 2-го типа для достижения целевых значений гликемии и снижение рисков развития тех или иных осложнений заболевания. Самоконтроль гликемии является неотъемлемой частью эффективной и безопасной сахароснижающей терапии. Соблюдение необходимой кратности измерений и точность глюкометра дают возможность получить реальную картину гликемического профиля и подобрать медикаментозное лечение для конкретного пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Глобальный доклад по диабету ВОЗ-2016. [WHO 2016 Global Diabetes Report (in Russian).]
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 9. М.: Принт, 2019. DOI: 10.143.41/DM22131 [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovi, A.Iu.Maiorova. Vyp. 9. Moscow: Print, 2019. DOI: 10.143.41/DM22131 (in Russian).]
3. Осложнение сахарного диабета: лечение и профилактика. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой М.: Медицинское информационное агентство, 2017. [Complications of diabetes: treatment and prevention. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovi Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017 (in Russian).]
4. Davies MY, Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). EASD, ADA 2018. Diabetes Care 2018; 41: 2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
5. Контур плюс. Руководство пользователя. Байер, 2013. [Contour plus. User's manual. Baier, 2013 (in Russian).]
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Fradsen V et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Eng J Med 2016; 275 (4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMed16008827
7. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Circulation 2018; 137 (2): 119–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: aevdokimova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Голикова Анна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Anna G. Evdokimova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: aevdokimova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Anna A. Golikova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Raisa I. Striuk – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Elena G. Lobanova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2019

Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью

В.В. Евдокимов[✉], Е.Н. Ющук, А.Г. Евдокимова, Р.И. Стрюк

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]vvevdokimov@rambler.ru

Аннотация

Важной проблемой в реальной клинической практике является коррекция бронхообструктивного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Цель. Изучение безопасности и эффективности длительного назначения тiotропия бромид и индакатерола в составе базисной терапии больных с ХСН II–III функционального класса и ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. Исследование включало 2 этапа: на I этапе наблюдения включены 110 больных, получавших базисную терапию ХСН и ХОБЛ в течение 6 мес; на II (продолжительностью 6–18 мес) в исследовании приняли участие 81 пациент, разделенные на 3 группы по приему бронходилататора: 1-я (n=29) получала в составе комплексной терапии тiotропия бромид, 2-я (n=27) – индакатерол, а 3-я (n=25) – комбинацию тiotропия и индакатерола. Исходно и через 6–18 мес проводилась оценка клинического состояния, степени тяжести ХСН и ХОБЛ по данным опросников качества жизни, переносимости физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой, динамики показателей эхокардиографии, суточного мониторирования артериального давления, функции внешнего дыхания. Группу сравнения составили 29 больных, выбывших после 6-месячного наблюдения из исследования.

Результаты. Длительное применение тiotропия и индакатерола и их комбинации в составе терапии больных с ХСН II–III функционального класса в сочетании с ХОБЛ является эффективным и безопасным, способствует улучшению качества жизни, уменьшению числа и продолжительности эпизодов ишемии, положительным изменениям показателей внутрисердечной гемодинамики, стабилизирует параметры спирометрии и улучшает прогноз.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, тiotропий, индакатерол, небиволол.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Ющук Е.Н., Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190433

Original Article

Efficacy and safety of long-term use of prolonged bronchodilators in patients with cardiopulmonary pathology and chronic heart failure

Vladimir V. Evdokimov[✉], Elena N. Yushchuk, Anna G. Evdokimova, Raisa I. Stryuk

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
[✉]vvevdokimov@rambler.ru

Abstract

The correction of the broncho-obstructive syndrome in patients with CHF of ischemic genesis in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important problem in real clinical practice.

Aim. The purpose of this study was to determine the safety and efficacy of long-term administration of tiotropium bromide and indacaterol as part of basic therapy of patients with CHF II–III FC and COPD of moderate and severe course.

Materials and methods. The study included 2 stages: at the first stage of observation, 110 patients received basic therapy for CHF and COPD for 6 months; at the 2nd stage (duration 6–18 months), 81 patients took part in the study, divided into 3 groups for receiving bronchodilator: 1st (29 people) received tiotropium bromide as part of complex therapy, 2nd (27 people) received indacaterol, and the 3rd (25 people) – a combination of tiotropium and indacaterol. At baseline and after 6–18 months, the clinical condition, the severity of CHF and COPD were assessed according to the quality of life questionnaires, exercise tolerance in the test with 6-minute walking, and the dynamics of echocardiography, BADM, and respiratory function. The comparison group consisted of 29 patients who retired after 6 months observations from the study.

Results. Long-term use of tiotropium and indacaterol and their combination in the treatment of patients with CHF II–III FC in combination with COPD is effective and safe, improves the quality of life, reduces the number and duration of ischemia episodes, positive changes in intracardiac hemodynamics, stabilizes spirometry parameters and improves the prognosis.

Key words: chronic heart failure, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, indacaterol, nebivolol.

For citation: Evdokimov V.V., Yushchuk E.N., Evdokimova A.G., Stryuk R.I. Efficacy and safety of long-term use of prolonged bronchodilators in patients with cardiopulmonary pathology and chronic heart failure. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190433

Современная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется отечественными и международными рекомендациями (ОССН, 2016; GOLD, 2017). Однако следует констатировать, что в этих документах мало внимания уделяется таким коморбидным состояниям, как ХСН и ХОБЛ, с которыми довольно часто сталкиваются врачи в реальной клинической практике. Поэтому ведение больных с кардиопульмональной патологией и ХСН

является до настоящего времени предметом дискуссий [1–4], в основном касающихся эффективности и безопасности бронходилататоров как основы терапии стабильной ХОБЛ. Вопрос о том, могут ли бронходилататоры повышать риск прогрессирования сердечной недостаточности, развития побочных эффектов и ухудшать прогноз больных на фоне ХОБЛ, остается открытым.

Бронходилататоры в течение многих лет считались препаратами, обладающими потенциальным аритмогенным

эффектом. В основном это касалось короткодействующих β_2 -агонистов и теофиллинов, которые могут быть причиной развития тахикардии, мерцательной аритмии и экстрасистолии [5–8]. Большинство клинических исследований указывают, что длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) у больных ХОБЛ имеют удовлетворительный профиль сердечно-сосудистой безопасности [9]. Но это положение нельзя перенести полностью на больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ХСН, при которой происходит изменение β -рецепторной системы, а именно на фоне сохранения неизменного уровня β_2 -рецепторов развивается даун-регуляция β_1 -рецепторов, приводящая к повышению чувствительности к инотропным эффектам [8]. Поэтому больные, принимающие ДДБА, требуют особого наблюдения, возможной госпитализации и экстренного оказания помощи по поводу ХСН в первые 2–3 нед, особенно у лиц со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 30% [10]. Однако в других исследованиях не продемонстрировано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов у больных с ХСН при применении ДДБА [9–11].

Короткодействующие антихолинергетики, такие как ипратропий бромид, также могут повышать риск развития сердечной недостаточности [10]. Что касается применения длительно действующих антихолинергических бронходилататоров (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аклидий и даже их комбинации с ДДБА, в многочисленных клинических исследованиях у больных ХОБЛ не получено данных о повышении риска развития ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений [5, 11–13].

Кроме того, на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН (GOLD, 2017).

Особый интерес в длительной коррекции бронхообструктивного синдрома у больных с ХСН в сочетании с ХОБЛ представляют ДДАХ – тиотропий бромид и ДДБА – индакатерол и их комбинация. К настоящему времени оба препарата имеют высокую доказательную базу по улучшению показателей функции легких, безопасности, клинической эффективности и включены в рекомендации GOLD-2019.

Целью настоящего исследования является оценка клинического состояния, качества жизни, параметров внутрисердечной гемодинамики и бронхиальной проводимости у больных с ХСН с кардиопульмональной патологией и возможностью их эффективной и безопасной терапии с включением пролонгированных бронхолитиков при длительном (18 мес) применении.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет, страдающие ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза с постинфарктным кардиосклерозом и ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Легочный процесс – вне обострения. ФВ ЛЖ < 45% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

После подписания информированного согласия всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование. Оценку клинической эффективности терапии осуществляли по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением наличия и степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругу кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния были определение ФК ХСН по NYHA, степени выраженности одышки по шкале mMRC, степени выраженности ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника Миннесотского университета (Minnesota Living with Heart Failure

Questionnaire – MLHFQ) для больных с ХСН и Респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire – SGRQ).

Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния створчатого миокарда с оценкой ФВ ЛЖ, степени легочной гипертензии (среднего давления в легочной артерии – СрДЛА) оценивали с помощью ЭхоКГ на аппарате Voluson 730 Expert (GE, США) с использованием двухфазной (В-режим), одномерной (М-режим) ЭхоКГ и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) выполнялась на спирометре открытого типа SpiroUSB, работающем с компьютерной программой Spirometry PC по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) более 15% или более 200 мл.

Для контроля артериального давления (АД), сердечного ритма и выявления эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) применяли суточное мониторирование АД с одновременной регистрацией электрокардиографии осциллометрическим методом с использованием портативного регистратора CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включающую небиволол, лозартан; сердечные гликозиды, нитраты, диуретики (по потребности). Терапия ХОБЛ включала пролонгированные бронходилататоры: тиотропия бромид, индакатерол и их комбинация, ингаляционные глюкокортикостероиды назначались в низких дозах (по показаниям). Исследование осуществлялось в 2 этапа по продолжительности (I этап составил 6 мес, II – 6–12 мес).

Всего под наблюдением находились 110 больных с ХСН с кардиопульмональной патологией, однако 29 пациентов после 6-месячного лечения вышли из исследования по разным причинам и составили группу сравнения. Таким образом, в дальнейшем на II этапе исследования принял участие 81 пациент (основная группа) со средним возрастом 66,5±4,3 года, 58 (72%) мужчин и 23 (28%) женщины. Средний балл одышки по шкале mMRC составил 2,2±0,4, средний ФК ХСН – 2,5±0,4. Курильщики – 64 (79%) человека, стенокардия II–III ФК определялась у 34 (42%).

Пациенты (n=81) разделялись на 3 группы после подписания информированного согласия. Пациенты 1-й группы (n=29) получали тиотропия бромид (Спирива, «Берингер Ингельхайм, Фарма ГмбХ & Ко», Германия) в дозировке 18 мкг ингаляционно через ХандиХалер однократно в сутки в составе комплексной терапии; 2-й (n=27) – индакатерол (Онбрез Бризхалер, «Новартис») ингаляционно в дозе 150 мкг/сут; 3-й (n=25) – комбинацию индакатерола и тиотропия бромид ингаляционно в дозировке 18/150 мкг однократно в сутки. Результаты исследования об эффективности и безопасности применения в течение 6 мес ДДАХ и ДДБА у больных с ХСН II–III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ опубликованы ранее [11].

В дальнейшем в период 6–18 мес наблюдения на фоне развития внебольничной пневмонии и прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности в 1-й группе умерли 2 пациента, во 2-й – 2, в 3-й смертей не было. Таким образом, в анализ результатов исследования вошли 77 больных.

Средняя дозировка лозартана составила 53,1±19,5 мг/сут (от 25 до 75 мг/сут), небиволола – 5,9±2,9 мг/сут (от 2,5 до 10 мг/сут).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

По основным демографическим и исходным клиническим показателям группы наблюдения были сопоставимы между собой.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ХСН II–III ФК и ХОБЛ (M±sd)
Table 1. Clinical characteristics of patients with functional class (FC) I–III chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease – COPD (m±sd)

Признаки	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=25)
Мужчины/женщины	19/8	17/8	19/6
Средний возраст, лет	66,0±5,3	64,2±2,9	67,0±3,7
Курильщики, n (%)	21 (78)	20 (80)	20 (89)
Индекс курящего человека, пачка-лет	18,5±4,2	18,6±4,1	17,7±5,2
Средняя величина, ФК ХСН	2,4±0,4	2,6±0,3	2,5±0,6
Средняя величина одышки, MRC	2,3±0,3	2,2±0,6	2,4±0,5
Мерцательная аритмия, n (%)	10 (37)	7 (28)	9 (36)
Прием ингаляционных глюкокортикостероидов, n (%)	6 (21)	5 (19)	6 (24)
ТШХ, м	325±32	321±31,4	308±29,2
ШОКС, баллы	6,5±1,1	6,4±1,3	6,8±1,2
Средний балл качества жизни MLHFQ	57,5±4,3	54,7±6,1	59,2±5,2
Средний балл качества жизни SGRQ	69,4±6,5	68,5±4,1	72,3±4,2
ХОБЛ II стадии (50%<ОФВ ₁ <80%), n (%)	18 (66)	17 (68)	15 (60)
ХОБЛ III стадии (30%<ОФВ ₁ <50%), n (%)	9 (34)	8 (32)	10 (40)
ФВ ЛЖ, %	32,8±4,1	34,2±3,3	33,1±4,7
Частота сердечных сокращений, уд/мин	82,3±8,3	84,3±7,2	85,5±8,5
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	137,4±10,3	136,2±13,5	139,4±11,3
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	84,2±8,2	80,4±7,6	81,2±8,1

Таблица 2. Динамика клинических показателей спустя 6 и 18 мес от начала терапии у пациентов с ХСН II–III ФК в сочетании с ХОБЛ (Δ, %)
Table 2. Dynamics of clinical indicators at 6 and 18 months following a start of therapy in patients with FC II–III CHF in combination with COPD (Δ, %)

Показатели	1-я группа (n=27)		2-я группа (n=25)		3-я группа (n=25)		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Длительность наблюдения, мес								
	1–6	1–18	1–6	1–18	1–6	1–18			
Средняя величина ФК ХСН	-18,1*	-30,8**	-18,7*	-29,8**	-19,5*	-34,1**	>0,05	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки	-21,4**	-39,6**	-20,1*	-37,8**	-24,3*	-45,1**	>0,05	<0,05	<0,05
ТШХ, м	+17,9*	+40,4**	+20,1**	+46,0**	+26,5**	+64,7**	>0,05	<0,01	<0,01
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-26,5**	-36,9**	-24,2*	-34,7**	-29,4*	-44,9**	>0,05	<0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-16,9*	-33,0**	-18,4*	-33,2**	-25,1*	-42,9**	>0,05	<0,05	<0,05
ШОКС, баллы	-38,6**	-49,8**	-36,5**	-47,9**	-41,2**	-53,8**	>0,05	>0,05	<0,05
ФВ ЛЖ, %	+19,2*	+24,2**	+18,4*	+24,3**	+21,5*	+32,2**	>0,05	<0,05	<0,05
СрдЛА, %	-24,1*	-29,7**	-22,8**	-30,5**	-25,7*	-36,5**	>0,05	<0,05	<0,05
ОПСС, %	-17,3	-21,8**	-18,4**	-20,7**	-19,6*	-24,4**	>0,05	>0,05	>0,05
Количество эпизодов ББИМ, %	-22,3*	-34,2**	-32,1**	-43,0**	-28,5*	-43,8**	<0,05	<0,05	>0,05
Длительность эпизодов ББИМ	-14,2*	-25,2**	-26,4**	-43,2**	-28,1*	-42,1**	<0,05	<0,05	>0,05

Здесь и далее в табл. 3: *p<0,05; **p<0,01.
 Hereinafter in the table 3: *p<0,05; **p<0,01.

Проводимая терапия во всех 3 группах с применением ДДБА и ДДАХ хорошо переносилась больными, не вызывая значимых побочных реакций; отказов от приема препаратов за время наблюдения не было. Единственным побочным действием тиотропия бромида, наблюдаемым у 8% больных, стала небольшая сухость во рту, что соответствует результатам других исследований [13]. Хорошая переносимость отмечена и при применении индакатерола, только у 11% процентов больных отмечались легкий тремор и небольшое повышение активности, которые не потребовали отмены препарата и на ранних этапах лечения регрессировали. У 3% больных на начальных этапах лечения развивалась умеренная тахикардия, которая контролировалась приемом небиволола. Важным моментом исследования явились не только эффективность, но и безопасность 18-месячного назначения ДДАХ и ДДБА со стороны сердечно-сосудистой системы; не выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ишемической болезни сердца, ХСН и ХОБЛ.

Динамика клинических показателей спустя 6 и 18 мес от начала терапии у пациентов с ХСН II–III ФК на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с ХОБЛ представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, на фоне проводимой терапии через 1,5 года отмечено дальнейшее высокодоверное ($p<0,01$) уменьшение средней величины ФК ХСН во всех группах на 30,8, 29,8 и 34,1% соответственно. При этом межгрупповые различия носили недостоверный характер ($p>0,05$). Уменьшалась степень выраженности одышки по средним данным ($p<0,01$) на 39,6, 37,8 и 45,1% соответственно в 1–3-й группах. Причем положительные изменения в 3-й группе были достоверно более значимыми, чем в 1 и 2-й группах. Толерантность к физической нагрузке, оцениваемая в ТШХ, достоверно возросла во всех группах наблюдения (на 40,4, 46 и 64,7%). Максимальные значения достигнуты в 3-й группе и при межгрупповом сравнении носили высокодоверный характер ($p<0,01$). При оценке дина-

Таблица 3. Динамика параметров ФВД при длительном наблюдении на фоне разных схем лечения (Δ, %)
Table 3. Dynamics of respiratory function parameters during long-term observation at different treatment regimens (Δ, %)

Показатели	1-я группа (n=27), тиотропий		2-я группа (n=25), индакатерол		3-я группа (n=25), тиотропий + индакатерол		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Длительность наблюдения, мес								
	1–6	1–18	1–6	1–18	1–6	1–18			
ФЖЕЛ	+8,4*	+9,0*	+11,8*	+12,3*	+17,5*	+11,3*	>0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁	+9,4*	+6,6*	+7,3*	+7,7*	+11,9*	+12,1*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₂₅	+11,3*	+9,8*	+10,7*	+10,1*	+13,6*	+14,5*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₅₀	+13,2*	+14,1*	+12,5*	+15,3*	+16,1*	+18,8*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₇₅	+27,6**	+21,2**	+26,2**	+20,3**	+39,4**	+24,5**	>0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	+0,9	-2,2	-4,0	-4,1	-4,8	+0,7	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 4. Частота госпитализаций и летальных исходов за 12 мес (6–18-й месяцы наблюдения) у пациентов, вышедших из исследования, и больных, продолживших лечение
Table 4. Hospitalization and death rates over 12 months (6–18 months of follow-up) in patients who discontinued participation in the study and patients who continued treatment

	Пациенты, вышедшие из исследования (n=29)		Пациенты 1–3-й группы (n=81)	
Количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и ХОБЛ				
	абс.	%	абс.	%
0 госпитализаций	4	13,8	31	38,3
1 госпитализация	7	24,1	37	45,7
2 госпитализации	10	34,5	8	9,8
3 и более госпитализации	8	27,6	5	6,2
Смертность				
Умерли	5	17,2	4	4,9

мики качества жизни по опросникам MLHFQ, SGRQ и Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) получено одностороннее достоверное улучшение показателей во всех группах наблюдения, в большей степени выраженное на фоне комбинированной бронхолитической терапии.

Систолическая функция ЛЖ улучшилась во всех группах наблюдения, ФВ ЛЖ достоверно увеличилась на 24,2, 24,3 и 32,2% соответственно ($p < 0,01$). Межгрупповые различия составили: $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$, что указывает на более выраженный положительный эффект в 3-й группе. Анализ изменений СрДЛА и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) показал дальнейшее достоверное снижение исходно повышенных показателей ($p < 0,01$), на 29,7 и 21,8%; 30,5 и 20,7%; 36,5 и 24,4% соответственно в 1–3-й группах. При этом межгрупповое различие для СрДЛА было достоверным между 1–3-й ($p < 0,05$) и 2–3-й группами ($p < 0,05$), для ОПСС различия носили недостоверный характер. Динамика количества и длительности эпизодов ББИМ была положительной, высокодостоверной ($p < 0,01$) и составила соответственно 34,2 и 25,2%, 43 и 43,2%, 43,8 и 42,1% ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$).

Таким образом, проводимая терапия с включением небиволола, лозартана и пролонгированных бронходилататоров ДДАХ, ДДБА и их комбинации, сохраняла положительную динамику после 6-месячного лечения до 1,5 года. Отмечены уменьшение ФК ХСН, одышки, повышение качества жизни и толерантности к физической нагрузке, увеличение ФВ ЛЖ, снижение степени выраженности легочной гипертензии и ОПСС, количества и длительности эпизодов ББИМ.

Изменение параметров ФВД у больных с ХСН II–III ФК и ХОБЛ на фоне длительной терапии (18 мес)

Известно, что ХОБЛ характеризуется нарушением бронхиальной проходимости, изменением дыхательных объемов, поэтому нами исследовалась динамика скоростных и объемных показателей ФВД на фоне проводимой терапии.

Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены следующие показатели ФВД: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ), максимальные объемные скорости (МОС) выдоха в большей степени на уровне мелких бронхов (МОС₇₅), что в целом свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Уменьшение ФЖЕЛ, по-видимому, обусловлено рестриктивными изменениями в легких на фоне пневмосклероза и застойных явлений в малом круге кровообращения.

Так, показатели МОС₂₅, характеризующие состояние крупных бронхов, составляли в процентах от должного в 1-й группе 63,1±2,2%, во 2-й – 64,2±1,2%, 3-й – 62,5±2,6%; значения МОС₅₀ в 1-й группе – 52,0±2,1%, во 2-й – 53,1±2,5%, 3-й – 52,3±2,4%; значения МОС₇₅, характеризующей проходимость мелких дыхательных путей, были снижены в 1-й группе до 40,4±2,1%, во 2-й – до 41,3±2,3%, 3-й – до 41,5±2,4%. Максимальное уменьшение МОС в точке выдоха 75% ЖЕЛ свидетельствует о преимущественном поражении мелких дыхательных путей, что наиболее характерно для ХОБЛ.

Динамика спирометрических показателей через 6 и 18 мес наблюдения на фоне различных схем терапии с включением ДДБА и ДДАХ и их комбинации представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, проводимая длительная терапия в течении 1,5 года привела к незначительному, но достоверному ($p < 0,05$) улучшению показателей спирометрии. Межгрупповые различия по динамике ОФВ₁, МОС₂₅ и МОС₅₀ были достоверными между 1–3, 2–3-й группами, что говорит о преимуществах применения комбинированной терапии бронходилататорами с различными механизмами действия. Сравнение динамики остальных показателей во всех 3 группах носило недостоверный характер ($p > 0,05$) и указывало на сопоставимую эффективность терапии.

Таблица 5. Характеристика больных с летальным исходом Table 5. Characteristics of patients with a fatal outcome					
Возраст, пол	ФК ХСН	ОФВ ₁ , %		ФВЛЖ, %	
		исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Выбывшие из исследования (n=29)					
59, муж.	III	31	34	34	36
72, муж.	III	32	36	32	35
68, муж.	III	43	47	28	34
71, муж.	III	33	37	27	32
74, жен.	III	37	36	25	28
Основные группы наблюдения (1–3-я; n=81)					
66, муж.	III	32	35	28	31
72, муж.	II	36	36	31	34
73, муж.	III	35	38	30	34
76, жен.	III	40	43	33	36

Стоит отметить, что ни в одной из групп наблюдения величины МОС, ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимости изменений бронхиальной стенки и паренхимы легкого у пациентов с ХОБЛ.

Через 18 мес в основных группах наблюдения госпитализации были более редкими по сравнению с группой пациентов, выбывших из исследования через 6 мес (табл. 4). Количество летальных исходов в основных группах составило 4 (4,9%) человека. В группе пациентов, выбывших из исследования, произошло 5 летальных исходов, т.е. смертность составила 17,2% (отношение шансов 38,4; 95% доверительный интервал 14,1–92,4), что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в основных группах (1–3-я; $n=81$).

Ретроспективный анализ 29 больных, не принимавших участие в дальнейшем исследовании, через 18 мес показал, что большинство пациентов не придерживались назначенного лечения, не соблюдали режим применения лекарственных препаратов, что значительно снизило приверженность проводимой базисной терапии. Неприверженность лечению приводила у 30% больных с ХСН с кардиопульмональной патологией к частым госпитализациям (более 3 в год) по поводу ХСН и ХОБЛ по сравнению с пациентами, принявшими участие в 18-месячном исследовании и находящимися под регулярным врачебным контролем. За истекший период скончались 5 (17,2%) больных: 4 – в возрасте 59–74 лет с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ исходно – 31–34% соответственно) умерли от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности, один скончался во сне (ОФВ₁ – 37%, ФВЛЖ – 25%). Характеристика умерших представлена в табл. 5.

Умершие больные исходно имели III ФК ХСН с ФВЛЖ < 35% и тяжелую степень ограничения воздушного потока.

Таким образом, длительное (в течение 18 мес) применение тиаотропиума бромидом и индакатерола как по отдельности, так и в комбинации в составе базисной терапии ХСН II–III ФК и ХОБЛ II–III стадии ограничения воздушного потока существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает ФК ХСН, снижает степень выраженности одышки, повышает переносимость физической нагрузки, качество жизни больных, сократительную способность ЛЖ, уменьшает степень легочной гипертензии, улучшает параметры ФВД и прогноз. Пролонгированные бронходилататоры (ДДБА и ДДАХ) и их комбинация при длительном применении являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных с ХСН и ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40.
[Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Serdechnaja nedostatochnost'. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian).]
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017.
3. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией. CardioSomatika. 2018; 9 (1): 32–9. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39
[Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. Cardiosomatics. 2018; 9 (1): 32–9. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39 (in Russian).]
4. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting b2-agonists and muscarinic in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23: 257–67.
5. Айсанов З.В., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении ХОБЛ. Трудный пациент. 2012; 10 (5): 9–13.
[Aisanov Z.V., Novikov Ju.K. Antikholinergicheskie preparaty v lechenii KhOBL. Trudnyj patsient. 2012; 10 (5): 9–13 (in Russian).]
6. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. ХОБЛ и сердечно-сосудистая коморбидность. Избранные лекции по терапии. Под ред. Г.П.Арутюнова. М., 2017; с. 6–15.
[Chuchalin A.G., Aisanov A.Z. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. Selected lectures on therapy. Moscow, 2017; p. 6–15 (in Russian).]
7. Авдеев С.Н. Результаты глобального исследования UPLIFT: влияние тиаотропиума на течение хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2008; с. 26–31.
[Avdeev S.N. Rezul'taty global'nogo issledovaniia UPLIFT: vliianie tioropiia na techenie khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Pul'monologija. 2008; p. 26–31 (in Russian).]
8. Княжеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 13–7.
[Kniazheskaja N.P. Terapiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: vozmozhnosti indakaterola. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 13–7 (in Russian).]
9. Куценко М.А. Комбинированные бронхолитики длительного действия вилантерол/умеклидид бромид для лечения ХОБЛ. РМЖ. 2015; 18: 1109–15.
[Kutsenko M.A. Kombinirovannye bronkholitiki dlitel'nogo deistviia vilanterol/umeklidida bromid dlia lecheniia KhOBL. RMZh. 2015; 18: 1109–15 (in Russian).]
10. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61.
[Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61 (in Russian).]

11. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Воронина Г.В. Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089. [Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Voronina G.V. Effectiveness and safety of bronchodilator use in chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089 (in Russian).]
12. Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138 (1): 32–8.
13. Овчаренко С.И., Голикова Е.П. Спирива – эффективный препарат, уменьшающий одышку и частоту обострений при хронической обструктивной болезни легких (данные клинических испытаний). *Пульмонология*. 2003; 6: 100–4. [Ovcharenko S.I., Golikova E.P. Spiriva – effektivnyi preparat, umen'shaiushchii odyshku i chastotu obostrenii pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (dannye klinicheskikh ispytaniy). *Pul'monologiya*. 2003; 6: 100–4 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: vvevdokimov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>

Ющук Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Vladimir V. Evdokimov – Cand. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: vvevdokimov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>

Elena N. Yushchuk – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Anna G. Evdokimova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Raisa I. Stryuk – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Кардиоваскулярные заболевания, качество жизни и комплаентность в структуре нейросетевой прогностической модели осложнений у реципиентов печени

Е.Д. Космачева^{1,2}, А.Э. Бабич^{1,2}, А.А. Халафян², В.А. Акиншина²

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

✉anna-babich1@yandex.ru

Аннотация

Цель. Анализ кардиоваскулярных заболеваний, нарушений липидного обмена, уровня комплаентности и качества жизни реципиентов печени с последующей разработкой индивидуального подхода прогнозирования осложнений посредством использования искусственной нейронной сети.

Материалы и методы. В ретроспективной части исследования сформирована база данных первичной документации 135 пациентов (81 мужчина и 54 женщины), которым проведена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. В данной статье проанализированы сердечно-сосудистый статус реципиентов до и через 4 года после трансплантации печени, а также нарушения липидного и углеводного обменов через 6, 12, 24, 36 и 48 мес с помощью программы Statistica 10.0 (Tibco, USA). В проспективной части проведено анкетирование пациентов о комплаентности и качестве жизни. Создана база данных о реципиентах использовалась для построения моделей нейронных сетей в программном модуле в среде программирования Microsoft Visual C# 2015 для прогноза осложнений у реципиентов печени по объединенной конечной точке осложнений – гепатит трансплантата, тромбоз, наличие опухолей и эпизоды отторжения трансплантата.

Результаты. Уровень общего холестерина составил $3,6 \pm 1,6$ ммоль/л до трансплантации, через 6 мес, 12 мес, 2, 3 и 4 года увеличение составило 16,7, 19,4, 27,8, 38,9 и 38,9% соответственно. Динамика триглицеридов: в сравнении с исходным уровнем до трансплантации – увеличение на 29,3, 41,7, 36,7, 52,2, 43,0% через 6 мес, 1 год, 2 года, 3 года и 4 года соответственно. Уровень липопротеидов низкой плотности до операции – $2,3 \pm 1,4$ ммоль/л, увеличение через 2 года на 8,7%, через 3 и 4 года на 21,7 и 26,1% соответственно. До трансплантации артериальная гипертензия верифицирована у 21,5% с увеличением за период наблюдения до 29,6%. Сахарный диабет до трансплантации печени верифицирован у 14,4% пациентов, спустя 4 года – в 22,7% случаев. Через 4 года после трансплантации печени число пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью увеличилось на 27,4 и 20,7%. Как у женщин, так и у мужчин-реципиентов печени отмечена низкая комплаентность к лечению по опроснику Мориски–Грина. Наибольшее отличие реципиентов и здоровых при оценке качества жизни отмечалось по шкалам «физическое функционирование» – на 31,3%, «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», – на 60,8%, «общее состояние здоровья» – на 33,4%, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», – на 52,9%. Показатели кардиоваскулярного статуса реципиентов печени, комплаентности и качества жизни включены в искусственные нейронные сети в программе «Прогнозирование осложнений у реципиентов печени» с общей прогностической способностью сети 98,49%.

Заключение. У реципиентов печени увеличивается частота встречаемости кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета и нарушений липидного обмена в сравнении с периодом до трансплантации. Исследование комплаентности, качества жизни, а также сформированный массив клинико-лабораторных и инструментальных данных о пациентах до трансплантации и по пяти временным периодам после трансплантации позволили с помощью искусственной нейронной сети создать программу «Прогнозирование осложнений у реципиентов печени», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019614005.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет, дислипидемия, искусственные нейронные сети, комплаентность, качество жизни, реципиенты печени, прогнозирование осложнений.

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э., Халафян А.А., Акиншина В.А. Кардиоваскулярные заболевания, качество жизни и комплаентность в структуре нейросетевой прогностической модели осложнений у реципиентов печени. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 84–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190426

Original Article

Cardiovascular disorders, quality of life, and compliance in the structure of neural network prognostic model of complications development in liver transplant recipients

Elena D. Kosmacheva^{1,2}, Anna E. Babich^{1,2}, Aleksan A. Khalafian², Vera A. Akin'shina²

¹Research institute – Prof. S.V. Ochapovsky Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, Krasnodar, Russia;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉anna-babich1@yandex.ru

Abstract

Objective. To analyze cardiovascular disorders, lipid metabolism disorders, compliance level and quality of life of liver transplant recipients and to develop individualized approach to prediction of complications development with the use of artificial neural networks.

Materials and methods. In the retrospective part of the study a database of primary documents of 135 patients (81 male, 54 female) who underwent orthotopic liver transplantation (OLT) in State Budgetary Healthcare Institution “Research institute – Prof. S.V. Ochapovskii Regional Clinical Hospital №1” in Krasnodar was developed. The present article analyzes recipients cardiovascular status before and 4 years after liver transplantation as well as lipid and carbohydrate metabolism disorders at 6, 12, 24, 36, and 48 months with the use of Statistica 10.0 (Tibco, USA) software. In the prospective part questionnaire survey of the patients about compliance and quality of life was conducted. The designed recipients database was used for development of neural networks models in the program unit in Microsoft Visual C# 2015 software development environment for prognosis of complications development in liver transplant recipients according to combined endpoint – transplant hepatitis, thrombosis, tumors and episodes of transplant rejection.

Results. Total cholesterol level was 3.6 ± 1.6 mmol/L before transplantation, after 6 months, 12 months, 2, 3, and 4 years it increased by 16.7, 19.4, 27.8, 38.9 and 38.9%, respectively. Triglycerides level dynamics compared with baseline level before transplantation increased by 29.3, 41.7, 36.7, 52.2, 43.0% after 6 months, 1 year, 2 years, 3 years, and 4 years, respectively. Low density lipoprotein level before operation was 2.3 ± 1.4 mmol/L and in 2 years increased by 8.7%, in 3 and 4 years by 21.7 and 26.1%, respectively. Before transplantation arterial hypertension was diagnosed in 21.5% of patients, the number increased to 29.6% during the observation period. Diabetes mellitus was diagnosed in 14.4% of patients before transplantation and in 22.7% of patients 4 years after it. Four

years after liver transplantation the amount of patients with ischemic heart disease and chronic heart failure increased by 27.4 and 20.7%. Both in female and male liver transplant recipients low compliance to treatment was observed according to Morisky–Green questionnaire test. Most differences between recipients and healthy people were observed in “physical functioning” score – by 31.3%, “role functioning defined by physical functioning” – by 60.8%, “general state of health” – by 33.4%, “role functioning defined by emotional state” – by 52.9%. Characteristics of cardiovascular status of liver recipients, compliance and quality of life were included in artificial neural networks in program “Complication prognosis in liver recipients” with total predictive capability of the network accounted for 98.49%.

Conclusion. In liver recipients frequency of cardiovascular disorders, diabetes mellitus and lipid metabolism disorders increased in comparison with pre-transplantation period. Study of compliance, quality of life and formed database of clinical, laboratory, and instrumental data on patients before transplantation and in 5 periods of time after it along with the use of neural networks allowed creating a program “Complication prognosis in liver recipients”, certificate of registration of computer program №2019614005.

Key words: cardiovascular disorders, diabetes mellitus, dyslipidemia, artificial neural networks, compliance, quality of life, liver transplant recipients, complications development prognosis.

For citation: Kosmacheva E.D., Babich A.E., Khalafian A.A., Akin'shina V.A. Cardiovascular disorders, quality of life, and compliance in the structure of neural network prognostic model of complications development in liver transplant recipients. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 84–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190426

В медицинских исследованиях в последние годы ряд авторов успешно инициировали использование искусственного интеллекта для прогнозирования осложнений у больных с различной патологией. Возможности искусственного интеллекта апробированы в онкологии [1–3], гастроэнтерологии [4, 5], пульмонологии [6–8]. В области ведения сердечно-сосудистых заболеваний нейросетевая поддержка использовалась в недавних исследованиях при создании программ определения патологических изменений кровеносных сосудов [9–11], в аритмологии [12, 13], при определении ишемической болезни сердца – ИБС [11, 14, 15], артериальной гипертензии – АГ [10] и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17].

Особый интерес искусственные нейронные сети представляют в системе прогнозирования различных клинических состояний. Как решался вопрос прогнозирования до внедрения искусственных нейронных сетей? В дизайне своих работ авторы, основываясь на предшествующем собственном или мировом опыте исследований факторов риска и клинических данных, традиционно выбирали только несколько показателей, относящихся к какому-либо органу или системе, и оценивали динамику этих изменений, сопоставляя с клиническими исходами. Принципиальным отличием искусственного интеллекта является возможность поиска итога взаимовлияния всех возможных параметров, даже тех, взаимосвязь которых с предположительным исходом в настоящее время не определена. В медицинских исследованиях в последние годы появились работы, посвященные персонализации прогнозирования осложнений у больных с различной патологией [18–23]. Прогнозирование с использованием искусственного интеллекта, в частности, методом нейронных сетей предполагает создание прогностических моделей на основе максимального массива данных, наиболее полных сведений о природе и количественных характеристиках изучаемого объекта [24–28].

В ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» с 2010 г. проводятся операции трансплантации печени [29], в настоящее время прооперированы более 140 больных. Ранее десятки исследователей, используя традиционные статистические возможности, пришли к выводам о существенном значении в судьбе пациента после операции возникающих *de novo* в ближайшие месяцы и годы нарушений липидного обмена, АГ, хронической болезни почек, гипергликемии [30–33]. Тем не менее прогнозирование развития осложнений по-прежнему представляет собой сложную комплексную задачу, поскольку в ее формировании принимает участие большое число различных по степени взаимодействия и взаимовлияния независимых факторов. Тщательный мониторинг за состоянием реципиентов позволяет оценить посредством применения принципиально нового метода анализа вклад кардиоваскулярной патологии в прогнозирование рисков осложнений. С учетом общеизвестного высокого вклада кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета (СД) в структуру хрониче-

ских неинфекционных заболеваний [34–37] представляет особый интерес с помощью искусственного интеллекта включить в программу прогноза реципиентов внутренних органов не только общепринятые параметры, детерминирующие отторжение донорских органов, но и состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе возникшую *de novo* АГ, ИБС, хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Возможности искусственной нейросети предполагают включение в анализ огромного массива данных, что позволило нам задействовать не только параметры врачебной объективной оценки состояния пациента, но и его самооценку качества жизни и комплаентности.

Цель исследования – разработка индивидуального подхода прогнозирования осложнений у реципиентов печени посредством использования искусственной нейронной сети.

Материалы и методы

В работе было предпринято прогнозирование риска отторжения печеночного трансплантата на основе искусственных нейронных сетей. Для построения модели прогноза развития осложнений у больных после пересадки печени была использована выборка больных из 135 пациентов (81 мужчина и 54 женщины), которым проведена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара, средний возраст составил $49,9 \pm 10,9$ года. Основные причины недостаточности функции печени, приведшие к трансплантации, – вирусный гепатит (52,6%), билиарный гепатит (10,4%), аутоиммунные (4,4%) и токсические поражения печени (5,9%).

Прежде всего ставилась задача проведения у больных после пересадки печени комплексного изучения хронической неинфекционной патологии по данным анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований. На I этапе проводилась выкопировка данных из первичной медицинской документации: медицинская карта амбулаторного больного (форма №025/у-87), медицинская карта стационарного пациента (история болезни, форма №003/у-80) с последующим анализом динамики основных показателей через 6, 12, 24, 36 и 48 мес. Нами по имеющимся в медицинской документации параметрам вычислялись следующие параметры:

- индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$;
- скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПИ) при помощи онлайн-калькулятора: <http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>;
- пульсовое давление: систолическое артериальное давление (САД) – диастолическое АД (ДАД);
- среднее динамическое АД (Pm) по формуле, где $Pm = A/3 + ДАД$, где А – пульсовое давление (мм рт. ст.), ДАД – диастолическое давление (мм рт. ст.).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (Tibco, USA). Для проверки принадлежности выборки нормальному распределению

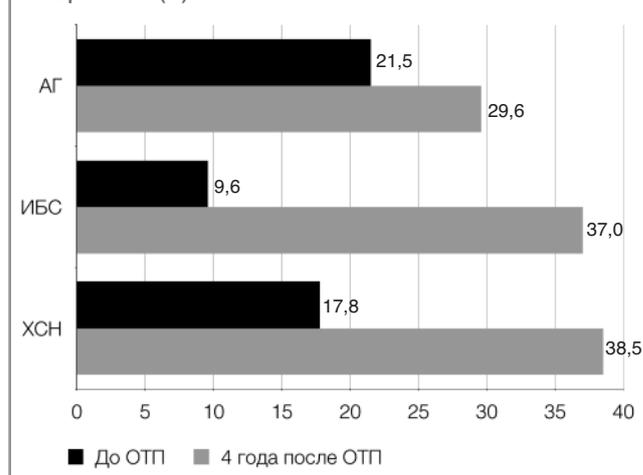
использовали критерий Колмогорова–Смирнова и проводили визуальную проверку с помощью гистограммы. Если распределение вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, применяли методы непараметрической статистики. Для описания характера распределения количественных признаков определяли средние величины (M), стандартное отклонение (SD). При использовании методов непараметрической статистики определяли медиану (Me), межквартильный интервал (от 25 до 75%). При сравнении средних значений показателей в группах больных с осложнениями и без при соответствии распределения показателя нормальному закону использовали t-критерий Стьюдента для 2 независимых выборок. При несоответствии нормальному закону использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При сравнении количественных признаков до и после операции (повторные измерения) использовали критерий Вилкоксона. Характер зависимости между различными показателями определяли путем регрессионного и корреляционного анализа. Силу связей оценивали по величине коэффициента корреляции Пирсона (r), критерия ранговой корреляции Спирмена (R): сильная – при $r=0,7$ и более, средняя при $r=0,3-0,7$, слабая – при $r\leq 0,3$, направленность связей оценивали по знаку коэффициентов корреляций. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p<0,05$.

На II этапе исследования анализировались данные об основных осложнениях реципиентов. В промежуточную общую точку осложнений, ввиду малого числа наблюдений в исследуемой когорте, мы объединили реципиентов с гепатитом трансплантата, тромбозом, наличием опухолей и эпизодами отторжения трансплантата. Возможности нейронной сети позволяют анализировать параметры, между которыми отсутствуют линейные связи с последующей обработкой неконкретной, нечеткой информации и с дальнейшим обучением на конкретной модели. Обучение нейронной сети в области медицины осуществляется посредством обработки множественных исходных параметров [38]. Помимо рутинных общеклинических исследований это позволило нам включить на III проспективном клиническом этапе работы результаты анкетирования пациентов о качестве жизни (The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey – SF-36) и комплаентности к лечению методами D. Morisky и соавт. [39] и P.В. Кадырова и соавт. [40] в обработку искусственной нейронной сетью. Кроме того, в связи с нередким отсутствием в медицинской документации информации на этом этапе проводился опрос о курении, заболеваниях в анамнезе до трансплантации, приеме препаратов. Реципиенты заполняли опросник комплаентности, состоящий из 4 вопросов, разработанный D. Morisky и соавт. [40]. Комплаентными, в соответствии с критериями оценки этого опросника, являются пациенты, ответившие на все 4 вопроса «нет» (т.е. набравшие 4 балла). Пациенты, набравшие 3 балла и менее, считаются не приверженными терапии. Изучение основных характеристик качества жизни проводилось у реципиентов трансплантата печени посредством анкетирования с использованием русскоязычной версии опросника SF-36.

На IV этапе организована ко-лабораторная работа с сотрудниками кафедры прикладной математики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет». Созданная база данных о реципиентах использовалась для обработки искусственной нейронной сетью с задачей выделения в интерфейсе программы отдельных показателей, которые являются предикторами модели для прогнозирования возможности возникновения осложнений. Нейронная сеть представлена работой по типу персептрона: первый слой нейронов представляет собой нейроны на входе, он общается через один или более «скрытых» слоев посредством математических формул [27]. Результатом проведен-

Рис. 1. Динамика сердечно-сосудистых заболеваний до и после трансплантации печени (%).

Fig. 1. Dynamics of cardiovascular disorders before and after liver transplantation (%).



ного анализа явилось построение модели индивидуального прогнозирования риска развития осложнений у реципиентов. В 2019 г. получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019614005 «Прогнозирование осложнений у реципиентов печени» [41].

Результаты

Учитывая данные специализированной литературы об основных факторах риска хронических неинфекционных заболеваний, обуславливающих основную долю инвалидизации и смерти пациентов в общей популяции, на I этапе нашего исследования в нашей когорте пациентов мы проанализировали сердечно-сосудистый статус реципиентов до и через 4 года после трансплантации печени по 6 временным периодам. До трансплантации АГ верифицирована у 21,5% с увеличением за период наблюдения до 29,6%. Число женщин после трансплантации, имеющих АГ, увеличилось на 25,0%, мужчин – на 47,1%. Медиана САД до трансплантации составляла $140,0\pm 24,5$ мм рт. ст., через 6 мес после трансплантации – $140,0\pm 26,1$ мм рт. ст., через 1 год – $154,0\pm 28,8$ мм рт. ст., через 2 года – $160,0\pm 28,9$ мм рт. ст., через 3 года – $179,5\pm 23,6$ мм рт. ст., через 4 года – $166,0\pm 23,1$ мм рт. ст. Медиана ДАД до трансплантации составляла $85,0\pm 14,2$ мм рт. ст., через 6 мес после трансплантации – $90,0\pm 16,3$ мм рт. ст., через 1 год – $98,0\pm 18,3$ мм рт. ст., через 2 года – $95,0\pm 18,5$ мм рт. ст., через 3 года – $109,5\pm 14,5$ мм рт. ст., через 4 года – $102,0\pm 14,7$ мм рт. ст. Достоверные отличия между исходным САД и этапами проведенного анализа получены через 2, 3 и 4 года посттрансплантационного периода. Доля прироста уровня САД у реципиентов печени за исследуемые постоперационные периоды составила 14,3% ($p=0,001$), 28,2% ($p=0,03$), 18,6% ($p=0,02$) соответственно. В скобках указаны уровни значимости p критерия Вилкоксона – при $p<0,05$ изменение статистически значимо, в противном случае – статистически незначимо. Статистически значимые отличия между исходным ДАД и этапами проведенного анализа получены через 2 и 3 года посттрансплантационного периода. Доля прироста уровня ДАД у реципиентов печени за исследуемые постоперационные периоды составила 11,8% ($p=0,02$), 28,8% ($p=0,01$) соответственно. До трансплантации печени диагноз ИБС и ХСН имели 13 и 24 пациента соответственно. После трансплантации печени в течение ближайших 4 лет доля пациентов с указанной патологией увеличилась на 27,4 и 20,7% соответственно (рис. 1).

Сравнение частоты изучаемых заболеваний в подгруппах мужчин и женщин показало однонаправленность ди-

намики по всем изученным кардиоваскулярным заболеваниям (АГ, ИБС, ХСН). Более чем в 2 раза возросло число пациентов с ИБС как в группе женщин, так и в группе мужчин. ХСН до трансплантации диагностирована у 10 женщин и у 14 мужчин, с увеличением за период наблюдения до 22 и 30 пациентов соответственно.

Известна роль частоты сердечных сокращений (ЧСС) в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, работа сердца с повышенной частотой определяет негативный прогноз не только у кардиологических пациентов, но и в общей популяции (I. Sygankiewicz и соавт., 2009; P. Greenland и соавт., 1999; С.А. Шальнова и соавт., 2005). Выкопировка данных о ЧСС в ретроспективном исследовании реципиентов печени проводилась преимущественно из заключений электрокардиографического исследования. Не выявлено достоверных различий в зависимости от срока наблюдения в сравнении с дооперационным периодом. Проведено сравнение достоверности отличий ЧСС до трансплантации в группе выживших реципиентов с группой умерших. Среднее ЧСС в группе выживших $73,8 \pm 5,6$ уд/мин, в группе умерших – $83,0 \pm 5,3$ уд/мин, что на 11,1% больше, чем в группе выживших. По t-критерию и критерию Манна–Уитни среднее значение показателя в группе выживших статистически значимо меньше среднего значения показателя в группе умерших (уровни значимости $p < 0,05$).

Анализ липидного спектра показал, что уровень общего холестерина составил $3,6 \pm 1,6$ ммоль/л до трансплантации, через 6 мес после трансплантации уровень общего холестерина $4,2 \pm 1,3$ ммоль/л, через 1 год после трансплантации $4,3 \pm 1,8$ ммоль/л, через 2 года и 3 года значение $4,6 \pm 1,3$ и $5,0 \pm 1,3$ ммоль/л соответственно, с сохранением аналогично третьему году среднего уровня общего холестерина через 4 года $5,0 \pm 2,0$ ммоль/л. В сравнении с исходным показателем общего холестерина до трансплантации увеличение в динамике на изучаемых сроках составило: 16,7% ($p=0,01$), 19,4% ($p=0,03$), 27,8% ($p<0,01$), 38,9% ($p=0,01$), 38,9% ($p<0,01$) соответственно. Динамика триглицеридов: в сравнении с исходным уровнем до трансплантации триглицериды увеличились на 29,3% ($p=0,01$), 41,7% ($p=0,03$), 36,7% ($p=0,01$), 52,2% ($p=0,04$), 43,0% ($p=0,01$) через 6 мес, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года соответственно. Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) также изменился и составил $2,3 \pm 1,2$, $2,1 \pm 0,8$, $2,5 \pm 1,1$, $2,8 \pm 0,9$, $2,9 \pm 1,8$ ммоль/л после трансплантации соответственно. До операции содержание ЛПНП – $2,3 \pm 1,4$ ммоль/л, изменения через 6 мес и через год не зарегистрированы, далее по периодам прирост ЛПНП – 8,7% ($p=0,007$), 21,7% ($p=0,007$), 26,1% ($p=0,002$) соответственно. Интересно отметить, что в исследуемой когорте реципиентов липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) после трансплантации через 6 мес, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года также имели тенденцию к увеличению, однако не достигнута заданная статистическая значимость ($p \geq 0,05$).

СД исходно до трансплантации печени верифицирован у 14,4% пациентов, спустя 4 года наблюдения диагноз СД прослеживался в историях болезни реципиентов в 22,7% случаев. При этом у реципиентов без СД до трансплантации печени осложнения после трансплантации диагностированы у 48,28%, у больных с наличием СД значительно больше – 78,95%. Критериями хи-квадрат, статистикой Фишера, корреляцией Спирмена, коэффициентом сопряженности установлено наличие слабой, но статистически значимой взаимосвязи между СД до трансплантации и осложнениями после трансплантации. Объединенная точка – гепатит трансплантата, тромбоз, наличие опухолей и эпизоды отторжения трансплантата.

Общепризнанной проблемой в мире является низкая комплаентность, так как важную роль в прогнозе практически всех заболеваний имеет точное соблюдение пациен-

Рис. 2. Доля отрицательных ответов на вопросы по методу Мориски–Грина.

Fig. 2. The proportion of negative responses according to Morisky–Green questionnaire test.

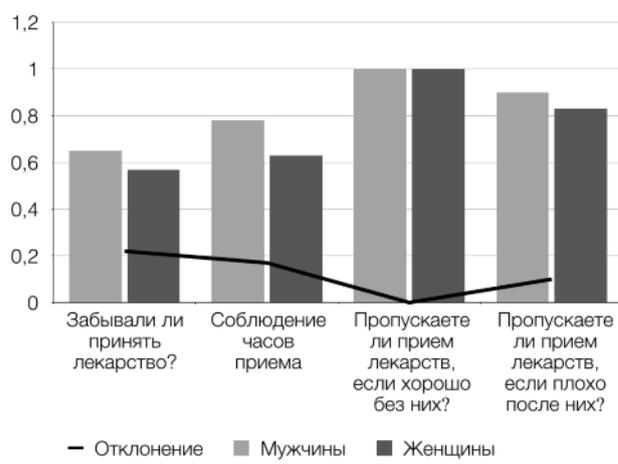


Рис. 3. Окно модуля программы «Прогнозирование осложнений у реципиентов печени».

Fig. 3. Module window of the program “Complication prognosis in liver recipients”

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Пол: Год рождения: ДАД:

ЛПВП: ФВ, %: Хронический панкреатит:

ПЖ: ЛП: ИБС:

Псих. здор.: ЧСС: ХСН:

ЗС: МЖП: СД:

АЧТВ-отн.: Комп. мор.: Жизненная активность:

Роль функции из-за эмболического состояния: Риск сердечно-сосудистых осложнений:

Сброс Расчитать

Примечание. ПЖ – правый желудочек, Псих.здор. – психическое здоровье, ЗС – задняя стенка левого желудочка, АЧТВ-отн. – активированное частичное тромбопластиновое время (отношение), ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, Комп. мор. – комплаентность по опроснику Мориски–Грина,

тами рекомендаций по лечению [42–44]. Логично предположить, что этот фактор может влиять на риски осложнений у реципиентов печени. Оценка комплаентности по методу Мориски–Грина включает вопрос: «Пропускаете ли прием лекарств, если хорошо без них?», на который все респонденты дали отрицательный ответ. В то же время забывают принимать лекарство и не всегда соблюдают часы приема препарата около 1/2 пациентов после трансплантации печени. Не выявлено достоверных отличий в ответе на эти и другие вопросы между мужчинами и женщинами, а также реципиентами старше и моложе 50 лет (рис. 2).

В то же время каждый реципиент хотя бы на 1 из 4 вопросов, представленных на рис. 3, ответил «Нет», что в соответствии с критерием некомплаентности по методу Мориски–Грина относит пациента к группе низкой комплаентности.

Все полученные клинико-лабораторные данные инструментальных исследований, а также баллы по анкетированию комплаентности и качества жизни включены в обработку с применением методов искусственного интеллекта. На основе построенных моделей нейронных сетей был создан программный модуль в среде программирования Microsoft Visual C# 2015, позволяющий прогнозировать возможность возникновения осложнений у реципиентов печени. На рис. 3 изображено диалоговое окно программы.

Важно отметить, что помимо наличия определенных диагнозов (ИБС, ХСН, СД) и объективных параметров лабораторных и инструментальных исследований искусственная нейросеть выделила несколько шкал субъективного восприятия пациентом своего состояния, а именно – шкалы жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. В обследованной группе по сравнению со здоровыми снижены средние показатели по шкалам «физическое функционирование» – на 31,3%, «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» – на 60,8%, «интенсивность боли» – на 13,2%, «общее состояние здоровья» – на 33,4%, «жизненная активность» – на 20,0%, «социальное функционирование» – на 19,8%, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – на 52,9%, «психическое здоровье» – на 11,7%, «физический компонент здоровья» – на 24,5%, «психологический компонент здоровья» – на 15,6%. Как у женщин, так и у мужчин наибольшее отличие реципиентов и здоровых отмечалось по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

Обсуждение

В данной работе предлагается решение проблемы прогнозирования развития осложнений у реципиентов печени с помощью искусственной нейронной сети с учетом имеющихся до трансплантации либо возникших de novo кардиоваскулярных заболеваний, в частности, АГ, ИБС, ХСН, СД. База данных для обучения нейросети составлялась на ретроспективной модели. В Национальных клинических рекомендациях «Трансплантация печени» ведущими трансплантологами профессиональной ассоциации «Российское трансплантологическое общество» в 2016 г. рекомендовано проведение лабораторных и инструментальных исследований пациентам, которым планируется пересадка печени. В частности, клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина); биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уровня кальция, фосфора, железа); коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина III, плазминогена, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ); исследование кислотно-щелочного состояния, газового и электролитного состава крови, а также инструментальная диагностика (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, пробы с нагрузкой, коронарография по показаниям, спирометрия). В группу исследуемых нами пациентов включены лица, преимущественно оперированные до публикации клинических рекомендаций 2016 г., однако в первичной медицинской документации в центре ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» присутствовала большая часть указанных выше исследований как до, так и после операции при последующих госпитализациях. Они были включены в статистическую обработку как с помощью традиционного подхода с использованием обычного пакета статистических программ Statistica 10.0, так и для искусственной нейронной сети. Особенно актуально использование искусственного интеллекта в медицинских исследованиях, когда не явна взаимосвязь между входными и выходными данными, что служит поводом для использования нейросетевых технологий с целью решения трудных задач [45], в частности, прогнозирования.

Возможности нейронной сети позволяют анализировать массивы данных с параметрами, между которыми отсутствуют линейные связи с последующей обработкой неконкретной, нечеткой информации и с дальнейшим обучением на конкретной модели [45]. Поэтому помимо рутинных общеклинических исследований это позволило нам включить результаты анкетирования пациентов на предмет комплаентности к лечению и качества жизни. В дальнейшем целесообразно для совершенствования создания программы с помощью искусственного интеллекта использовать данные проспективных исследований. Кроме того, с нашей точки зрения существенным, но допустимым ограничением является объединение ввиду малого количества наблюдений в исследуемой когорте в промежуточную общую точку осложнений нескольких неблагоприятных клинических ситуаций (гепатит трансплантата, тромбоз, опухоли и эпизоды отторжения трансплантата). С учетом специфики изучаемого вопроса и невозможности в рамках функционирования одного трансплантационного центра набора информации о большом количестве осложнений и летальных исходов необходимо планировать многоцентровые исследования с включением максимального количества данных. Совокупность выбранных нейронной сетью показателей поможет предположить доклинические нарушения функционирования органов и систем, вовлеченных в спектр посттрансплантационных осложнений. Программа не является инструментом замены рутинных исследований при появлении той или иной симптоматики у пациента, однако позволяет стратифицировать пациента к группе высокого либо низкого уровня осложнений с последующим более углубленным мониторингом субъективного состояния реципиента и лабораторных и инструментальных показателей, верифицирующих те осложнения, которые внесены в блок нейросетевой поддержки (гепатит трансплантата, тромбоз, наличие опухолей и эпизодов отторжения трансплантата). Предложено использовать Программу «Прогноз осложнений у реципиентов печени» в качестве скрининга, что позволит своевременно корректировать иммуносупрессивную и сопутствующую терапию реципиента. Таким образом, программа «Прогнозирование осложнений у реципиентов печени» может быть рекомендована в клинической практике в качестве неинвазивного дополнительного к общепринятым методам динамической оценки вероятности возникновения осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Sanoob MU, Madhu A, Ajesh K, Varghese SM. Artificial Neural Network for Diagnosis of Pancreatic Cancer. IJCI 2016; 2 (5).
2. Кирсанова А.В., Дмитриев Г.А. Нейросетевая система диагностики внутричерепных образований. Програм. продукты и системы. 2009; 3: 123–125. [Kirsanova A.V., Dmitriev G.A. Neurosetevaya sistema diagnostiki vnutricherepnykh obrazovaniy. Program. produkty i sistemy. 2009; 3: 123–125 (in Russian).]
3. Ганцев Ш.Х., Зимичев А.А., Хрисанов Н.Н., Климентьева М.С. Применение нейронной сети в прогнозировании рака мочевого пузыря. Мед. вестн. Башкортостана. 2010; 3: 44–7. [Gantsev Sh.Kh., Zimichev A.A., Khrisanov N.N., Kliment'eva M.S. Primenenie neuronnoi seti v prognozirovanii raka mochevogo puzyrja. Med. vestn. Bashkortostana. 2010; 3: 44–7 (in Russian).]
4. Миронов П.И., Лутфаррахманов И.И., Ишмухаметов И.Х., Тимербулатов В.М. Искусственные нейронные сети в прогнозировании развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом. Анналы хирург. гепатологии. 2008; 2 (13): 85–9. [Mironov P.I., Lutfarakhmanov I.I., Ishmukhametov I.Kh., Timerbulatov V.M. Iskusstvennyye neuronnyye seti v prognozirovanii razvitiia sepsisa u bol'nykh tiazhelym ostrym pankreatitom. Annaly khirurg. gepatologii. 2008; 2 (13): 85–9 (in Russian).]
5. Афонин П.Н., Афонин Д.Н., Дору-Товт В.П. Применение искусственных нейронных сетей для прогнозирования нарушений жизнедеятельности больных гематогенным остеомиелитом позвоночника. Вестн. новых мед. технологий. 2007; 3 (14): 42–4.

- [Afonin P.N., Afonin D.N., Doru-Tovt V.P. Primenenie iskusstvennykh neironnykh setei dlia prognozirovaniia narushenii zhiznedeiateľnosti bol'nykh gematogennym osteomielitom pozvonochnika. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2007; 3 (14): 42–4 (in Russian).]
6. Макарова Л.С., Семерякова Е.Г. Разработка решающих правил для системы поддержки принятия решений дифференциальной диагностики бронхиальной астмы. Вестн. науки Сибири. 2012; 3 (4): 162–7.
[Makarova L.S., Semeriakova E.G. Razrabotka reshaiushchikh pravil dlia sistemy podderzhki priiatiia reshenii differentsial'noi diagnostiki bronkhial'noi astmy. Vestn. nauki Sibiri. 2012; 3 (4): 162–7 (in Russian).]
 7. Алексеева О.В., Россиев Д.А., Ильенкова Н.А. Применение искусственных нейронных сетей в дифференциальной диагностике рецидивирующего бронхита у детей. Сиб. мед. обозрение. 2010; 6: 75–9.
[Aleksееva O.V., Rossiev D.A., Il'enkova N.A. Primenenie iskusstvennykh neironnykh setei v differentsial'noi diagnostike retsidiviruiushchego bronkhita u detei. Sib. med. obozrenie. 2010; 6: 75–9 (in Russian).]
 8. Алексеева О.В., Ильенкова Н.А., Россиев Д.А., Соловьева Н.А. Оптимизация дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей. Сиб. мед. журн. 2013; 2: 37–41.
[Aleksееva O.V., Il'enkova N.A., Rossiev D.A., Solov'eva N.A. Optimizatsiia differentsial'noi diagnostiki retsidiviruiushchei bronkholegochnoi patologii u detei. Sib. med. zhurn. 2013; 2: 37–41 (in Russian).]
 9. Аравин О.И. Применение искусственных нейронных сетей для анализа патологий в кровеносных сосудах. Рос. журн. биомеханики. 2011; 3 (53): 45–51.
[Aravin O.I. Primenenie iskusstvennykh neironnykh setei dlia analiza patologii v krovennykh sudakh. Ros. zhurn. biomekhaniki. 2011; 3 (53): 45–51 (in Russian).]
 10. Оленко Е.С., Киричук В.Ф., Кодочигова А.И. и др. Использование искусственных нейронных сетей в прогнозировании риска развития артериальной гипертензии у пенитенциарных субъектов. Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2009; 5: 119.
[Olenko E.S., Kirichuk V.F., Kodochigova A.I. et al. Ispol'zovanie iskusstvennykh neironnykh setei v prognozirovanii riska razvitiia arterial'noi gipertenzii u penitentsiarnykh sub'ektov. Mezhdunar. zhurn. priklad. i fundam. issledovani. 2009; 5: 119 (in Russian).]
 11. Caliskan A, Yuksel ME. Classification of Coronary Artery Disease Data Sets by Using a Deep Neural Network. Euro Biotech J 2017; 4: 271–7.
 12. Savalia S, Emamian V. Cardiac Arrhythmia Classification by Multi-Layer Perceptron and Convolution Neural Networks. Bioengineering 2018; 5 (2): 35.
 13. Howard JP, Fisher L, Shun-Shin MJ. Cardiac Rhythm Device Identification Using Neural Networks. JACC Clin Electrophysiol 2019; 5 (5): 576–86.
 14. Niranjana Murthy HS, Meenakshi M. ANN Model to Predict Coronary Heart Disease Based on Risk Factors. Bonfring Int J Man Mach Interface 2013; 2: 13–8.
 15. Atkov OYu, Gorokhova SG, Sboev AG et al. Coronary Heart Disease Diagnosis by Artificial Neural Networks Including Genetic Polymorphisms and Clinical Parameters. J Cardiol 2012; 2 (59): 190–4.
 16. Ясницкий Л.Н., Думлер А.А., Полещук А.Н. и др. Нейросетевая система экспресс-диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Перм. мед. журн. 2011; 4: 77–86.
[Iasnitskii L.N., Dumler A.A., Poleshchuk A.N. et al. Neirosetevaia sistema ekspress-diagnostiki serdечно-sosudistykh zabolevani. Perm. med. zhurn. 2011; 4: 77–86 (in Russian).]
 17. Deepta R, David B, Girish N. Generalization Studies of Neural Network Models for Cardiac Disease Detection Using Limited Channel ECG. IBM Research, San Jose. 2019.
 18. Басова Л.А., Карякина О.Е., Мартынова Н.А., Кочорова Л.В. Прогнозирование послеоперационных осложнений на основе нейросетевых технологий. Вестн. новых медицинских технологий. 2015; 4 (22): 117.
[Basova L.A., Kariakina O.E., Martynova N.A., Kochorova L.V. Prognozirovanie posleoperatsionnykh oslozhenenii na osnove neirosetevykh tekhnologii. Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii. 2015; 4 (22): 117 (in Russian).]
 19. Лutfаракhманов И.И., Миронов П.И. Современные пути прогнозирования развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом. Практ. медицина. 2016; 5 (97): 21.
[Lutfarakhmanov I.I., Mironov P.I. Sovremennye puti prognozirovaniia razvitiia sepsisa u bol'nykh tiazhelym ostrym pankreatitom. Prakt. meditsina. 2016; 5 (97): 21 (in Russian).]
 20. Мустафаева А.Г. Возможности прогнозирования развития метаболического синдрома у пациентов различных возрастных групп. Вестн. новых медицинских технологий. 2018; 5: 121–7.
[Mustafaeva A.G. Vozmozhnosti prognozirovaniia razvitiia metabolicheskogo sindroma u patsientov razlichnykh voznastnykh grupp. Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii. 2018; 5: 121–7 (in Russian).]
 21. Никитина М.А., Пчелкина В.А., Чернуха И.М. Нейросетевые технологии в анализе гистологических препаратов. Контроль качества продукции. 2019; 3: 17–24.
[Nikitina M.A., Pchelkina V.A., Chernukha I.M. Neirosetevye tekhnologii v analize gistologicheskikh preparatov. Kontrol' kachestva produktsii. 2019; 3: 17–24 (in Russian).]
 22. Выучейская М.В., Крайнова И.Н., Грибанов А.В. Нейросетевые технологии в диагностике заболеваний (обзор). Журн. мед.-биол. исследований. 2018; 3 (6): 284–94.
[Vyuchayskaya M.V., Krainova I.N., Gribanov A.V. Neirosetevye tekhnologii v diagnostike zabolevani (obzor). Zhurn. med.-biol. issledovani. 2018; 3 (6): 284–94.
 23. Неретин Е.Ю., Минаев Ю.Л., Акулов В.А. Мультиагентная технология в ранней диагностике меланомы кожи. Здравоохранение Российской Федерации. 2018; 6 (62): 331–5.
[Neretin E.Yu., Minaev Yu.L., Akulov V.A. Multiagentnaia tekhnologia v rannei diagnostike melanomy kozhi. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii. 2018; 6 (62): 331–5 (in Russian).]
 24. Галиуллина А.Ш., Васильев А.П., Коваленко И.А., Сбитнева А.А. Искусственные нейронные сети. Теория. Практика. Инновации. 2019; 1 (37): 29–33.
[Gailullina A.Sh., Vasil'ev A.P., Kovalenko I.A., Sbitneva A.A. Iskusstvennye neironnye seti. Teoriia. Praktika. Innovatsii. 2019; 1 (37): 29–33 (in Russian).]
 25. Баянова А.В., Кузнецова Е.Л. Нейросетевые технологии в России. Наука и образование: проблемы и стратегии развития. 2018; 1 (4): 46–54.
[Baianova A.V., Kuznetsova E.L. Neirosetevye tekhnologii v Rossii. Nauka i obrazovanie: problemy i strategii razvitiia. 2018; 1 (4): 46–54 (in Russian).]
 26. Барский А.Б. Нейронная сеть: распознавание, управление, принятие решений. М: Финансы и статистика, 2004.
[Barskii A.B. Neural network: recognition, control, decision making. Moscow: Finansy i statistika, 2004 (in Russian).]
 27. Хайкин С. Нейронные сети. М.: Вильямс, 2006.
[Khalkin S. Neural networks. Moscow: Villiams, 2006 (in Russian).]
 28. Клачек П.М., Полупан К.Л., Корягин С.И., Либерман И.В. Основы теории и технологий создания прикладных систем. Калининград: Изд-во БФУ им. И. Канта, 2018.
[Klachek P.M., Polupan K.L., Koriagin S.I., Liberman I.V. Fundamentals of the theory and technology of creating applied systems. Kaliningrad: Izd-vo BFU im. I. Kanta, 2018 (in Russian).]
 29. Порханов В.А., Космачева Е.Д., Пашкова И.А. Опыт трансплантации солидных органов в Краснодарском крае. Трансплантология. 2018; 10 (2): 98–104.
[Porkhanov V.A., Kosmacheva E.D., Pashkova I.A. Opyt transplantatsii solidnykh organov v Krasnodarskom krae. Transplantologiya. 2018; 10 (2): 98–104 (in Russian).]
 30. De Luca L, Westbrook R, Emmanuel A. Tsochatzis Royal Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. Ann Gastroenterol 2015; 28 (2): 182–92.
 31. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. Am J Transplant 2010; 10 (6): 1420–7.
 32. Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013; 19: 3–26.
 33. Скляник И.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Посттрансплантационный сахарный диабет. Обзор литературы. Сахарный диабет. 2015; 18 (2): 20–31.
[Skliankin I.A., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V. Posttransplantatsionnyi sakharnyi diabet. Obzor literatury. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (2): 20–31 (in Russian).]
 34. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. российские национальные рекомендации. Рос. кардиол. журн. 2018; 6 (23): 7–122.
[Boitsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Kardiovaskularnaia profilaktika 2017. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Ros. kardiol. zhurn. 2018; 6 (23): 7–122 (in Russian).]
 35. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным национального регистра артериальной гипертензии). Терапевтический архив. 2019; 3 (91): 4–10.
[Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. Arterial'naia gipertonii i khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh: klinicheskai kharakteristika i effektivnost' lecheniia (po dannym natsional'nogo registra arterial'noi gipertonii). Therapeutic Archive. 2019; 3 (91): 4–10 (in Russian).]
 36. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018; 1 (15): 56–62. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.56-62
[Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V. et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 56–62. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.56-62 (in Russian).]
 37. Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. Профилактическая медицина. 2018; 1 (21): 32–8.
[Samorodskaya I.V., Larina V.N., Boitsov S.A. Vklad chetyrekh grupp neinfektsionnykh zabolevani v smertnost' naseleniia regionov Rossiiskoi Federatsii v 2015 g. Profilakticheskai meditsina. 2018; 1 (21): 32–8 (in Russian).]
 38. Золин А.Г., Силаева А.Ю. Применение нейронных сетей в медицине. Сборник «Актуальные проблемы науки, экономики и образования XXI века». 2012: 264–71.
[Zolin A.G., Silaeva A.Yu. Primenenie neironnykh setei v meditsine. Sbornik "Aktual'nye problemy nauki, ekonomiki i obrazovaniia XXI veka". 2012: 264–71 (in Russian).]
 39. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical Care 1986; 24: 67–74.
 40. Kadyrov RV, Asriyan OB, Koval'chuk SA. Questionnaire "level of compliance": monograph. Admiral Nevel'skoy Maritime State University [Morskoi gosudarstvennyi universitet im. admirala G.I. Nevel'skogo]. Vladivostok, 2014; 74.

41. Акиншина В.А., Бабич А.Э., Космачева Е.Д., Халафян А.А. Прогнозирование осложнений у реципиентов печени. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. 2019614005 27.03.2019. [Akin'shina V.A., Babich A.E., Kosmacheva E.D., Khalafian A.A. Prognozirovaniye oslozhnenii u retsipientov pecheni. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlia EVM. 2019614005 27.03.2019 (in Russian).]
42. Machil'skaya O.V. The factors determining adherence to treatment in arterial hypertension patients (literature review). Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery [Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya]. 2016; 9 (3): 55–65.
43. Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Барбараш О.Л. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 63–7. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.63-67 [Krivoshapova K.E., Tsygankova D.P., Barbarash O.L. Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality. Systemic Hypertension. 2018; 15(1): 63–7. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.63-67 (in Russian).]
44. Mayorova O.V., Khrushcheva T.S. Assessment of relationship between late diabetic complications frequency and treatment compliance in patients with diabetes mellitus type 1. Smolensk Medical Almanac 2018; 2: 20–22.
45. Кузьмина Э.В., Нарыжная Н.Ю., Пьянкова Н.Г. и др. Особенности системного анализа и применения информационных технологий при исследовании явлений и процессов в различных сферах деятельности. Коллективная монография. Краснодар, 2019. [Kuz'mina E.V., Naryzhnaia N.Yu., P'iankova N.G. et al. Osobennosti sistemnogo analiza i primeneniia informatsionnykh tekhnologii pri issledovanii iavlenii i protsessov v razlichnykh sferakh deiatel'nosti. Kollektivnaia monografiia. Krasnodar, 2019. (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского», гл. кардиолог Краснодарского края. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Бабич Анна Эдуардовна – аспирант каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского». E-mail: anna-babich1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5413-0922>

Халафян Алексан Альбертович – д-р тех. наук, доц., проф. каф. прикладной математики ФГБОУ ВО КубГУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

Акиншина Вера Александровна – канд. пед. наук, доц. каф. прикладной математики ФГБОУ ВО КубГУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>

Elena D. Kosmacheva – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Research institute – Prof. S.V. Ochapovsky Clinical Hospital №1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Anna E. Babich – Graduate Student, Kuban State Medical University, Research institute – Prof. S.V. Ochapovsky Clinical Hospital №1. E-mail: anna-babich1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5413-0922>

Aleksan A. Khalafian – D. Sci. (Tech.), Prof., Kuban State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

Vera A. Akin'shina – Cand. Sci. (Ped.), Kuban State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

Выбор оптимального пути конверсии, обусловленной комплексной анатомией артерий верхней конечности при правом трансрадиальном доступе, по данным открытого регистра COMPAAS (COMPLex Anatomy of Arteries and Symmetry)

С.П. Семитко^{✉1}, И.С. Мельниченко², М.И. Карпеева³, П.А. Болотов⁴, А.И. Аналеев², А.В. Азаров¹, С.В. Крук⁴, В.П. Климов⁴, В.В. Сорокин⁴, Д.Г. Иоселиани¹

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

²ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», Мытищи, Россия;

³ООО НОРБИТ, г. Казань, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]semitko@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Сложная анатомия артерий верхних конечностей является наиболее частой причиной осложнений и вынужденного перехода доступа при правом трансрадиальном доступе.

Цель. Изучить частоту симметричности сложной анатомии артерий верхних конечностей для выбора оптимального и безопасного пути конверсии доступа в случае вынужденного отказа от правого радиального доступа.

Материал и методы. В период с января 2018 по январь 2019 г. в открытый регистр COMPAAS были включены и проанализированы 127 пациентов со 157 вариантами сложной анатомии артерий правой верхней конечности: высокая бифуркация лучевой артерии (84); полная петля или извитость (66) и футлярный кальциноз артерий предплечья (7). Анатомия артерий контралатеральной левой верхней конечности была изучена на основании ангиографических данных.

Результаты. Частота симметричности высокой бифуркации а. radialis на уровне а. brachialis была выявлена в 20,9% (13/62); симметричность бифуркации на уровне а. axillaris была выявлена в 2 раза реже – в 9% (2/22). Полная петля или резкая извитость на обеих руках была выявлена в 54% случаев, кроме того, в 25% случаев извитая а. radialis была ассоциирована с высокой бифуркацией. Симметричность при футлярном кальцинозе артерий верхних конечностей была максимально высокой и составила 85,7%.

Заключение. При выявлении выраженного кальциноза или резкой извитости высокоотходящей а. radialis на правой руке мы рекомендуем выполнять конверсию доступа на бедренную артерию в связи с высокой вероятностью симметрии этих проявлений на левой верхней конечности. При высоком отхождении правой лучевой артерии вероятность повторения анатомии на левой руке составляет 7–20% и зависит от уровня бифуркации.

Ключевые слова: трансрадиальный доступ, регистр COMPAAS, конверсия доступа, комплексная анатомия артерий.

Для цитирования: Семитко С.П., Мельниченко И.С., Карпеева М.И. и др. Выбор оптимального пути конверсии, обусловленной комплексной анатомией артерий верхней конечности при правом трансрадиальном доступе, по данным открытого регистра COMPAAS (COMPLex Anatomy of Arteries and Symmetry). Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 92–98. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190429

Original Article

The rate of symmetric complex anatomy of the arms' arteries in the conversion from the right to the left radial approach, assessed by the data of the open registry COMPAAS (COMPLex Anatomy of Arteries and Symmetry)

Sergei P. Semitko^{✉1}, Iliia S. Melnichenko², Marina I. Karpeeva³, Pavel A. Bolotov⁴, Anton I. Analeev², Aleksei V. Azarov¹, Sergei V. Kruk⁴, Vitalii P. Klimov⁴, Vladimir V. Sorokin⁴, David G. Ioseliani¹

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

²Mytishchi City Clinical Hospital, Mytishchi, Russia;

³NORBIT, Kazan, Russia;

⁴V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]semitko@mail.ru

Abstract

Background. Complex anatomy of the arms' arteries is the most frequent cause of complications and failures occurring with transradial approach.

Aim. To study the rate of symmetric complex arterial anatomy in both arms for the choice of an optimal and safe way of approach conversion in cases of right transradial approach failure.

Material and methods. From January, 2018 to January, 2019, a total of 157 cases of complex arterial anatomy of the right arm were included in the registry: high origin of a. radialis (84); complete loop or tortuosity (66) and diffuse calcification of the arm's arteries (7). The arterial anatomy of the left arm was studied with angiography.

Results. The duplication of high bifurcation (with a. radialis arising from a. brachialis) in both arms was revealed in 20.9% (13/62); with a. radialis arising from a. axillaris, the symmetric arterial anatomy of both arms was half as frequent – in 9% (2/22). The symmetric marked tortuosity or complete loop in both arms was revealed in 54%, herewith in 25% of cases marked tortuosity was accompanied by the high origin of a. radialis. Bilateral total severe calcification of the arms' arteries was seen in 85.7% of cases.

Conclusion. In cases with total severe calcification or marked tortuosity of the high raised right a. radialis we recommend to perform the conversion to transhumeral approach because the rate of symmetry of such cases is high. In cases of the isolated high origin of the right a. radialis, the risk of facing similar problems with the left side is quite low and depend on level of a. radialis's arising (7–20%).

Key words: transradial approach, registry COMPAAS, conversion of approach, complex anatomy of the arteries.

For citation: Semitko S.P., Melnichenko I.S., Karpeeva M.I. et al. The rate of symmetric complex anatomy of the arms' arteries in the conversion from the right to the left radial approach, assessed by the data of the open registry COMPAAS (COMPLex Anatomy of Arteries and Symmetry). Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 92–98. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190429

Введение

История развития интервенционной кардиологии до начала 1990-х годов прочно ассоциирована с трансфеморальным артериальным доступом. Именно общая бедренная артерия стала «окном» для развития основных методов диагностической катетеризации и создания адаптированных для этого доступа инструментов (M. Sones, M. Judkins, K. Amplatz), позднее – лечебных чрескожных эндоваскулярных процедур (Ch. Dotter, A. Gruentzig, J. Puel, U. Sigwart) [1, 2]. На определенном этапе технического развития дисциплины, когда внутренний диаметр основного инструмента был 8–9 Fr и более, бедренная артерия была оптимальной для успешной и, что очень важно, многократной катетеризации.

С развитием методик, созданием низкопрофильных и широкопросветных расходных инструментов лечебно-диагностической инвазивной кардиоангиологии на первый план стали выходить недостатки и «неудобства» трансфеморального доступа. Первым и наиболее клинически значимым осложнением были подкожные, забрюшинные гематомы, частота развития которых на фоне расширения использования антикоагулянтных и дезагрегантных препаратов составляла от 2 до 9%. На основании крупных исследований было объективно продемонстрировано, что даже незначительные (с точки зрения кровопотери) гематомы (от 100 мл) негативным образом влияют на прогноз заболевания, значимо увеличивая частоту ишемических событий и, как следствие, – увеличивая летальность [3–6]. Помимо кровотечений бедренный доступ отличается необходимостью относительно длительной иммобилизации пациента, он крайне неудобен для использования у тучных пациентов, число которых неуклонно растет. Все это создало предпосылки для поиска альтернативного более безопасного сосудистого доступа в качестве основного. Так, в 1989 г. L. Samraeu впервые использовал лучевую артерию для выполнения диагностической коронарографии [7]. Уже через 4 года голландский интервенционный кардиолог F. Kiemeneij вписал свое имя в историю развития специальности, впервые выполнив правым трансрадиальным доступом чрескожное коронарное вмешательство [8].

Начало XX в. ознаменовалось бурным ростом доли использования лучевой артерии при выполнении как диагностических, так и лечебных эндоваскулярных процедур. Ряд крупных многоцентровых рандомизированных исследований: RIVAL, MATRIX, STEMI-RADIAL [9–11] продемонстрировали достоверные преимущества трансрадиального доступа перед трансфеморальным у пациентов с острым коронарным синдромом в части снижения рисков развития больших кровотечений и, как следствие, улучшения прогноза у данной категории пациентов. В клиниках с высокой так называемой «радиальной активностью» использование лучевого доступа наиболее ярко демонстрирует свои преимущества в группах пациентов высокого риска: тучных, пожилых, на фоне нестабильной гемодинамики и пр. [12–14]. Наряду с уменьшением частоты осложнений, связанных с местом пункции, трансрадиальный доступ не требует использования дополнительных гемостатических устройств, длительного периода иммобилизации пациента. Все это позволяет уменьшить время пребывания пациента в стационаре и сделать лечение более комфортным. Кроме того, применение трансрадиального доступа в ряде случаев позволяет выполнять эндоваскулярные процедуры в условиях дневного стационара. Все это имеет и положительный общеэкономический эффект [15, 16]. Результатом указан-

ных преимуществ было присвоение Европейским обществом кардиологов в 2015 г. трансрадиальному доступу I класса рекомендаций как доступу «первого выбора» у пациентов с острым коронарным синдромом [17].

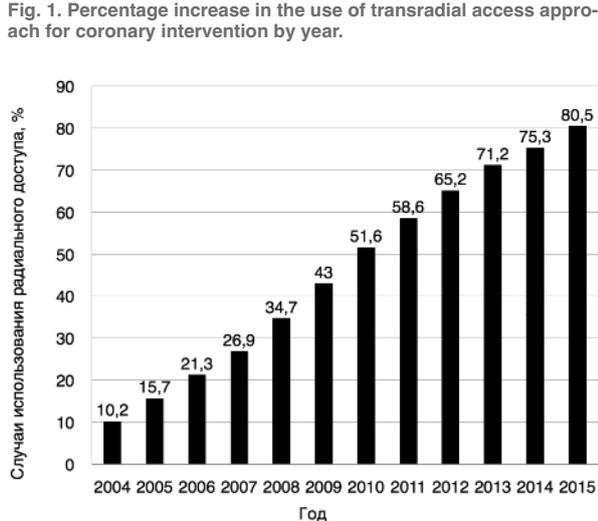
Несмотря на перечисленные преимущества, доступ через артерии верхних конечностей в ряде случаев может быть ассоциирован с определенными техническими трудностями, что требует от оператора дополнительных теоретических знаний, большей аккуратности в исполнении всех этапов катетеризации, несколько большего периода обучения и накопления персонального опыта и более совершенного технического оснащения расходным материалом и инструментом. Технические сложности чаще всего обусловлены анатомической вариативностью и морфофункциональными особенностями артерий данного региона. В отличие от артерий подвздошно-бедренного сегмента, сосуды верхних конечностей имеют значительно меньший диаметр и являются артериями мышечного типа, что обуславливает склонность последних к выраженному спазму и в совокупности с анатомической архитектурой артерий этого региона является основным фактором развития осложнений и причиной необходимости конверсии доступа [18]. В клиниках, где доминирует трансрадиальный доступ и где количество интервенций, выполненных этим доступом, превышает 1,5 тыс. в год, частота отказа от индекс-доступа (в нашем случае – правого радиального доступа) и переход (конверсия) на альтернативный доступ могут достигать 5% (табл. 1) [19], и это небольшая доля случаев от их общего объема. Однако в абсолютных значениях для упомянутой выше клиники число пациентов, которым вынужденно потребуются налаживать второй доступ для выполнения или завершения вмешательства, может составлять 50–60 пациентов в год. Учитывая общее количество интервенций, которые выполняются в мире трансрадиальным доступом (рис. 1), эти значения могут исчисляться тысячами. Актуальность научно обоснованного алгоритма перехода на альтернативный доступ в экстренной ситуации или в ситуации, когда причиной отказа от индекс-доступа уже стало какое-либо сосудистое осложнение, вполне очевидна и не вызывает сомнений.

Потребность в наличии обоснованной и максимально безопасной стратегии конверсии после «не оправдавшего надежд» правого радиального доступа на левый трансрадиальный доступ стала предпосылкой разработки многоцентрового открытого регистра COMPAAS (COMPLex Anatomy of Arteries and Symmetry, <http://compaas.ru>).

Таблица 1. Многоцентровой регистр лучевого доступа. Технические неудачи у 909 (6,9%) из 13 095 пациентов. До 70% всех неудач обусловлено комплексной анатомией [19]
Table 1. Multicenter register of radial approach. Technical failure in 909 (6,9%) of 13,095 patients. Up to 70% of all failures are due to complex anatomy [19]

Причины технических неудач правого лучевого доступа	%
Неудачная пункция лучевой артерии	27
Невозможность проведения проводника	22
Неудача при проведении катетера в аорту	17
Проблема канюляции устья коронарной артерии	10
Невозможность полностью выполнить процедуру	9
Неудача при введении интродьюсер	9
Другие причины	7

Рис. 1. Рост числа интервенций, выполненных с использованием радиального доступа.
 Fig. 1. Percentage increase in the use of transradial access approach for coronary intervention by year.



Source: reproduced with the permission from Dr Peter Ludman (British Cardiovascular Intervention Society audit – adult interventional procedures; data on file).

Целью настоящей работы была попытка оценить, насколько часто оператор, который принимает вынужденное решение отказаться от продолжения выполнения лечебной или диагностической процедуры (по причине комплексной анатомии артерий) через правый радиальный доступ, может столкнуться с подобным типом комплексной анатомии слева. Иными словами – целью разработки регистра и проведения данной работы были изучение частоты встречаемости симметрии различных видов сложной анатомии артерий верхних конечностей и разработка алгоритма направления конверсии доступа в зависимости от типа комплексной анатомии.

Материалы и методы

Группой коллег при поддержке российского представительства фирмы Terumo был разработан национальный многоцентровой открытый регистр COMPAAS (COMplex Anatomy of Arteries and Symmetry); рис. 2. В период работы регистра с февраля по декабрь 2018 г. корреспондентами исследования стали 35 коллег из 23 клиник 11 городов России (см. список участников регистра; табл. 2). В распоряжение рабочей группы поступила обезличенная информация о 127 пациентах с документально подтвержденными 157 разными вариантами комплексной анатомии артерий верхних конечностей. Для включения в регистр необходимо было два принципиальных критерия: наличие документированного одного из четырех вариантов сложной для катетеризации анатомии артерий правой верхней конечности – высокое отхождение лучевой артерии (на уровне плечевой или подмышечной артерии); наличие полной петли и/или извитости артерий с углом более 100°; наличие грубого футлярного, отчетливо видимого на рентгеноскопии, кальциноза артерий предплечья и плеча и выполненной ангиографии артерий левой руки (рис. 3). При этом артериография левой верхней конечности могла быть выполнена оператором в результате конверсии на левый радиальный или феморальный доступ. Все проявления комплексной артериальной анатомии сопоставлялись с возрастом, полом пациентов; учитывались основные антропометрические данные (индекс массы тела – ИМТ), наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, синдром Лериша, перенесенная лучевая терапия). Подчеркнем, что в задачи настоящего регистра не входило изучение частоты встречаемости указанных неблагоприятных для катетеризации вариантов анатомии в популяции обследованных лиц, как и частоты развития ассоциирован-

Рис. 2. Многоцентровой открытый регистр COMPAAS (COMplex Anatomy of Arteries and Symmetry, <http://compaas.ru>).
 Fig. 2. Multicenter open register COMPAAS (COMplex Anatomy of Arteries and Symmetry, <http://compaas.ru>).



Рис. 3: а – высокое отхождение а. radialis от а. brachialis у мужчины (слева) и женщины (справа); б – истинная полная петля и извитость высокоотходящей а. radialis; в – ангиографически видимый футлярный кальциноз артерий предплечья.
 Fig. 3: a – high outlet of a. radialis from a. brachialis in a man (left) and in a woman (right); b – true complete loop and tortuosity of high-outlet a. radialis; c – angiographically visible forearm arteries circular calcification.

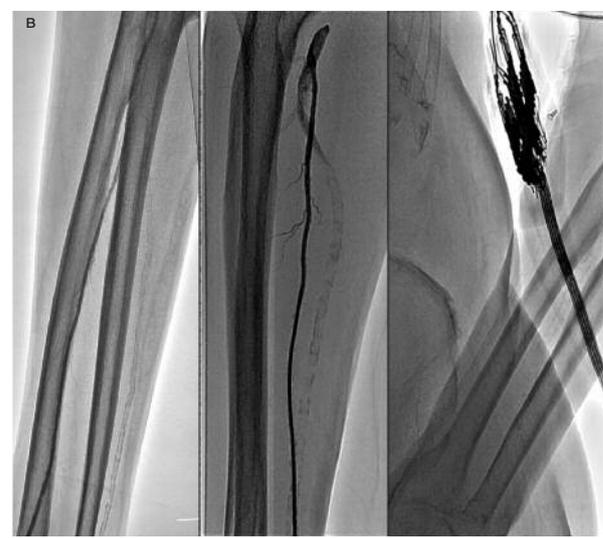
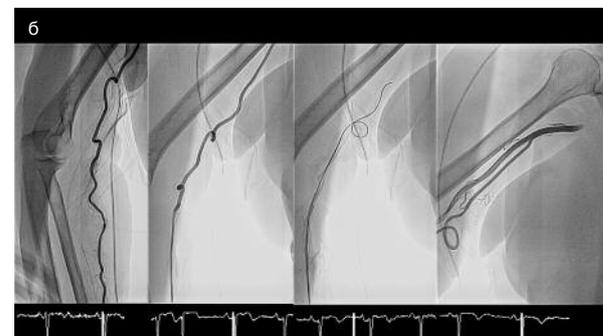
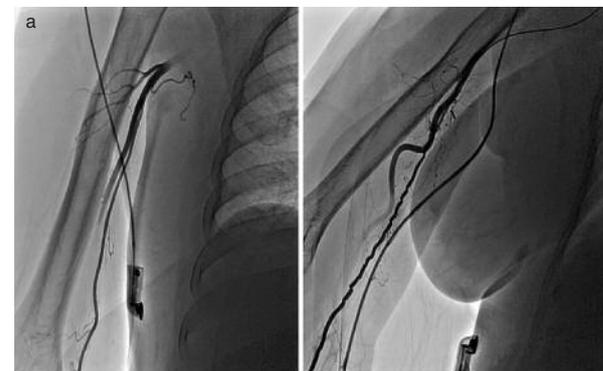


Таблица 2. Список участников регистра COMPAAS
Table 2. List of participants in the COMPAAS register

Азаров А.В.	Москва	Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Аналеев А.И.	Мытищи, Московская область	ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»
Ахрамович Р.В.	Мытищи, Московская область	ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»
Белозеров Г.Н.	Петрозаводск	ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»
Бережной К.Ю.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы
Бирюков А.В.	Санкт-Петербург	ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России
Боджгуа Б.Н.	Казань	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан
Болотов П.А.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы
Борукаев И.Э.	Нальчик	ГБУЗ «Кардиологический центр» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики
Ванюков А.Е.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы
Газарян Г.Г.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы
Грачев Н.И.	Владивосток	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1»
Дербенев А.В.	Петрозаводск	ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»
Деркач В.В.	Клин, Московская область	ООО «Клиника инновационной хирургии»
Епифанов С.Ю.	Москва	Клиническая больница Управления делами Президента РФ
Игнатенко Д.А.	Севастополь	ГБУЗС «Городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»
Климов В.П.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы
Климовский С.Д.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы
Кобликов В.В.	Москва	Университетская клиническая больница №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Козлов Г.В.	Волгоград	ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр»
Кондрашин С.А.	Москва	Университетская клиническая больница №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Крук С.В.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы
Майсков В.В.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы
Мельниченко И.С.	Мытищи, Московская область	ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»
Миرونков А.Б.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы
Постников А.В.	Казань	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан
Семитко С.П.	Москва	Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Сорокин В.В.	Москва	ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы
Сухоруков О.Е.	Москва	АО «Европейский медицинский центр»
Терегулов А.Ю.	Казань	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан
Токарев О.А.	Севастополь	ГБУЗС «Городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»
Утин А.С.	Волгоград	ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр»
Худяков Я.А.	Клин, Московская область	ООО «Клиника инновационной хирургии»
Чигидинова Д.С.	Москва	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

ных с ними осложнений. Эти вопросы достаточно освещены в литературе. Предметом настоящего исследования были сопоставление анатомической архитектуры обеих верхних конечностей и определение частоты симметрии выделенных нами вариантов сложной анатомии.

Результаты

Высокое отхождение а. radialis

Наиболее частым вариантом сложной анатомии артерий правой верхней конечности, который вызывает сложности при катетеризации, по данным регистра, было высокое отхождение а. radialis, или так называемая высокая бифурка-

ция, которая была отмечена у 84 вошедших в регистр пациентов – 50 (59,5%) мужчин и 34 (40,5%) женщин. Из них чаще наблюдался вариант отхождения лучевой артерии от а. brachialis – в 73,8% случаев (62 из 84). Этот вариант «незрелой» анатомии был отмечен практически одинаково часто как у мужчин (n=34), так и у женщин (n=28). Более «незрелый» вариант анатомии, когда лучевая артерия отходила от а. axillaris, наблюдался в 26,2% (22 из 84) случаев, при этом этот тип высокой бифуркации встречался в 2,5 раза чаще у мужчин (16 против 6).

При отхождении лучевой артерии от а. brachialis симметрия на обеих руках была достаточно частой и отмечена у

каждого 5-го пациента – в 13 из 62 случаев, что составило 20,9%. Двусторонний вариант анатомии, когда лучевая артерия отходит выше – от a. axillaris наблюдался всего в 2 случаях из 22, что составило 9,1%. Общий процент симметрии высокой бифуркации составил 17,9%. При обоих вариантах высокой бифуркации симметричность не имела яркой гендерной зависимости и проявлялась у мужчин и женщин с равной частотой.

Интересно отметить, что почти у 1/2 так называемых симметричных больных по признаку высокой бифуркации (в 6 из 15) уровень отхождения был высоким, но различным по уровню. Это, вероятно, говорит о том, что симметричным может быть сам факт «незрелости» артериальной анатомии, но не обязательно конкретный онтогенетический тип. Достоверной связи с прочими данными (такими как ИМТ и наличие сопутствующей патологии), включенными в анализ, для этого типа анатомии нами выявлено не было.

Извитость (или обратный угол хода артерии)

В нашем исследовании оценивалась извитость с углом 100° и более. Обратный угол артерии отмечался у 39 пациентов. При этом частота этого проявления встречается у женщин в 3 раза чаще (10 мужчин и 29 женщин). Извитость лучевой артерии встречалась у женщин значительно чаще (29 случаев из 39), что составило 74,4%. Кроме того, все женщины из данной группы имели повышенный ИМТ (более 30) и страдали артериальной гипертензией в 100% случаев. Повторение извитости лучевой артерии на обеих руках отмечено в 1/3 случаев (9 из 29), которая, в свою очередь, также наблюдалась чаще у женщин (в 7 из 9).

Извитость плечевой артерии имела место всего в 2 случаях и только у женщин, что составило 5,1%. Подключичная артерия имела выраженно извитой ход у 8 (20,5%) пациентов, также чаще у женщин (6 из 8 соответственно).

Интересен тот факт, что извитость лучевой артерии была часто ассоциирована с высоким ее отхождением в 38% случаев. Данная анатомическая комбинация (высокое отхождение и извитость) послужила причиной конверсии по данным нашего регистра в 56,4% случаев.

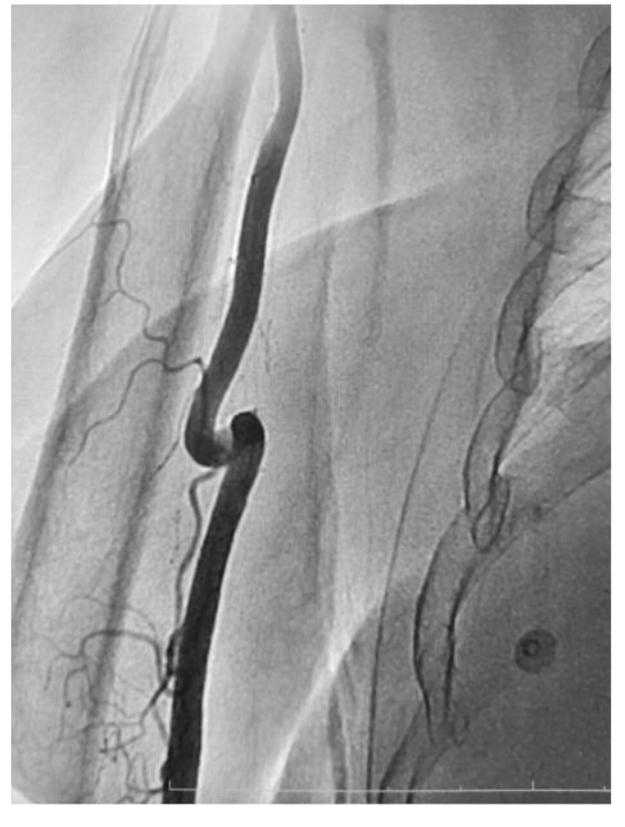
Полная петля артерии верхней конечности

Полная петля была выявлена у 27 пациентов, при этом признак не зависел от пола пациента: 13 мужчин и 14 женщин. Из них полную петлю в подавляющем большинстве случаев образовывала лучевая артерия (24 из 27 пациентов). Двустороннее проявление полной петли лучевой артерии нами наблюдалось лишь в одном случае (что составило 3,7%). Также в одном случае петли образовывали как лучевая, так и плечевая артерии (рис. 4), и ни в одном случае мы не наблюдали образования полной петли или обратного угла на локтевой артерии (a. ulnaris) [20]. Как и в случае с выраженной извитостью, полная петля в 20,8% была ассоциирована с высоким отхождением лучевой артерии. Данный вид комплексной анатомии артерий правой руки был ассоциирован с максимальной частотой конверсии доступа у 22 пациентов, что составило 81,5%.

Футлярный кальциноз

Кальциноз артерий верхней конечности – наиболее редкое патоморфологическое состояние артерий верхних конечностей, которое мы наблюдали в качестве предиктора осложнений при радиальном доступе, – был представлен в регистре всего у 7 пациентов, что составило 5,5% от всех случаев комплексной анатомии, все пациенты – мужчины. При этом кальциноз a. radialis был выявлен у 3 пациентов, из которых двусторонним он был в 2 случаях. Футлярный кальциноз плечевой и подключичной артерий отмечен в 4 случаях, во всех случаях носил двусторонний характер.

Рис. 4. Полная петля a. brachialis.
Fig. 4. Complete loop of a. brachialis.

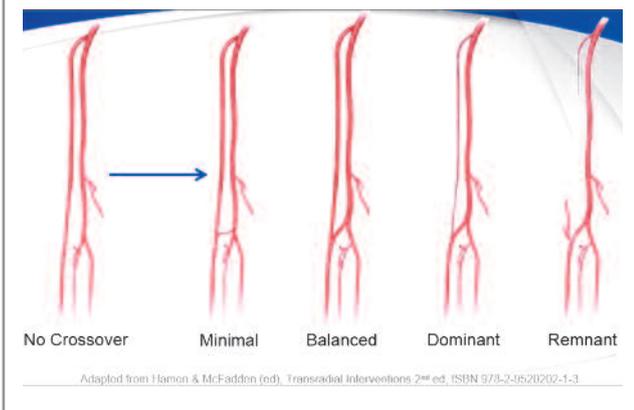


Пять (71%) человек из 7 имели избыточную массу тела (ИМТ от 29 до 33). Стоит отметить, что возраст всех пациентов был старше 70 лет. Мы не отметили корреляции наличия данной особенности артерий верхних конечностей с наличием какой-либо сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, синдром Лериша), однако данный вариант мы отмечали несколько чаще у пациентов с сопутствующим заболеванием почек. Таким образом, несмотря на небольшую выборку больных, частота симметрии данного патологического состояния имеет максимальный высокий процент симметричности, стремящийся к 100%. У всех пациентов потребовалась конверсия доступа.

Обсуждение

Подробно проанализировав данные нашего регистра, мы отметили, что наиболее часто встречающимся вариантом развития артерий верхних конечностей является высоко отходящая лучевая артерия. Данный признак не является аномалией развития, а всего лишь указывает на степень «зрелости» артериального русла верхних конечностей. В период эмбриогенеза, на 3-й неделе внутриутробного развития начинается формирование сосудистой системы. IV правая аортальная дуга формирует корень правой подключичной артерии, тогда как левая подключичная артерия является производной одной из ветвей левой дорсальной аорты. Мы считаем, что именно эта особенность филогенеза является основной причиной отсутствия 100% симметричности развития артерий правой и левой верхних конечностей. Высокая бифуркация лучевой артерии является одним из этапов формирования артерий верхних конечностей. Постепенно происходит смещение бифуркации по направлению к предплечью за счет образования коммуникантных артерий, что ведет к гипоплазии, а затем и к полной инволюции верхней порции артерии (рис. 5). Однако процесс формирования артерий верхних конечностей не всегда бывает завершенным. Этим, как

Рис. 5. Этапы «созревания» анатомии артериального русла верхних конечностей.
Fig. 5. Stages of "maturation" of anatomy of upper limb arterial bed.



нам кажется, можно объяснить встречаемость высокой бифуркации у наших пациентов. Учитывая большую частоту встречаемости отхождения a. radialis от a. axillaris (начальный этап формирования архитектоники артериального русла) у мужчин (в 2,5 раза чаще, чем у женщин), можно сделать вывод, что женщины демонстрируют более «зрелый» тип анатомии.

Вторым по частоте встречаемости типом сложной анатомии артерий верхних конечностей, по данным нашего регистра, явилось наличие извитости. Учитывали только резкие извитости с углом хода артерии 100° и более до формирования «обратного» угла (180°). Анализ данных показал, что в подавляющем большинстве (в 3 раза чаще) данная особенность была выявлена у пациентов женского пола. Предпосылками к формированию данного варианта анатомии, как нам кажется, могут являться особенности гендерного различия в регуляции синтеза коллагеновых волокон. Известно, что синтез коллагена во многом определяется уровнем половых гормонов (таких как прогестерон и эстроген).

Средний возраст пациенток составил 71 ± 9 лет. Кроме того, было отмечено, что все пациенты, у которых была выявлена извитость того или иного участка артериального русла верхних конечностей, страдали артериальной гипертензией и имели избыточную массу тела (ИМТ > 30). На наш взгляд, длительная артериальная гипертензия может рассматриваться как независимый фактор развития извитостей артерий.

Петлеобразование – еще одно проявление «нежелательного» варианта анатомии. В процессе анализа данных мы выделили 2 варианта петель: 1 – «истинная» петля лучевой, плечевой и/или подключичной артерии; 2 – петля, образованная так называемой коммуникантной артерией, которая на финальном этапе онтогенеза становится дистальным (предбифуркационным) сегментом лучевой артерии. «Истинная» петля является ничем иным, как крайней степенью проявления извитости, которая при проведении диагностического проводника или при отведении конечности в сторону способна расправляться и трансформироваться в извитость и обратно. Большинство «истинных» петель мы наблюдали у женщин с повышенным ИМТ. С другой стороны, петля, образованная терминальным или предбифуркационным отделом a. radialis (по сути – коммуникантная артерия), чаще наблюдалась у пациентов мужского пола. От купола такой петли практически во всех случаях было отмечено отхождение так называемой возвратной (рекуррентной) артерии (рис. 6). Этот вариант артериальной петли также является проявлением «незрелой» или незавершенной анатомии артерий верхних конечностей и более характерен для мужчин.

Рис. 6. Петля, образованная коммуникантной артерией (слева); «истинная» петля плечевой артерии (справа).
Fig. 6. Loop formed by the communicative artery (left); "True" loop of the brachial artery (right).



Одним из «технически неблагоприятных» и приобретенных вариантов патоморфологии верхних конечностей является футлярный кальциноз артерий. Данное патологическое состояние более чем в 1/2 выявленных случаев отмечено у пациентов пожилого возраста (75 ± 5 лет) с сопутствующей хронической болезнью почек. Однако, несмотря на малую частоту встречаемости, всего 5,5% (по данным регистра COMPAAS), кальциноз стал причиной смены артерии доступа во всех случаях.

Хотелось отметить интересный, на наш взгляд, факт, что в процессе анализа данных регистра нами не было отмечено ни одного случая комплексной анатомии локтевой артерии, исключая проявления футлярного кальциноза [20].

Выводы

Основываясь на данных регистра, можно сделать вывод, что проявления так называемой «нежелательной» анатомии (высокая бифуркация, петля, образованная комиссуральной артерией) и приобретенный футлярный кальциноз чаще встречаются у мужчин, тогда как приобретенная извитость – у женщин. Частота врожденных «незрелых» анатомических вариантов артериальной архитектоники, вероятно, в силу особенностей онто- и филогенеза, чаще встречается на правой руке. Конверсию на бедренный доступ можно рекомендовать при футлярном кальцинозе и при сочетании высокой бифуркации с извитостью, так как была отмечена достаточно высокая суммарная симметричность данных признаков. Предварительная рентгеноскопия предплечья и плеча еще до этапа пункции, вероятно, могла бы выявить футлярный кальциноз и помочь избежать вероятных сложностей. При изолированной высокой бифуркации артерий справа (особенно в случае отхождения a. radialis от a. brachialis) возможна эффективная конверсия на контрлатеральный левый доступ. В случае выраженной извитости высоко отходящей a. radialis предлагаем рассмотреть вариант конверсии на контрлатеральную локтевую артерию (a. ulnaris).

Литература/References

1. Moscucci M, Grossman. Baim's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013. 8th edition.
2. Spencer B, King III. The development of Interventional Cardiology. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (4; Suppl. 2): 64B–88B.
3. Nasser TK, Mohler ER 3rd, Wilensky RL et al. Peripheral vascular complications following coronary interventional procedures. Clin Cardiol 1995; 18: 609–14.
4. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1: 202–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2007.12.006

5. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612812
6. Yatskar L, Selzer F, Feit F et al. Access site hematoma requiring blood transfusion predicts mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 961–6. DOI: 10.1002/ccd.21087
7. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 16: 3–7.
8. Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 2: 173–8.
9. Hussain A, Kaul U. Radial Vs Femoral (RIVAL) trial for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 2012; 64 (1): 114–5. DOI: 10.1016/S0019-4832 (12) 60036-4
10. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465–76. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60292-6
11. Bernat I et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 964–72.
12. Sandhu K, Nadar SK. Percutaneous coronary intervention in the elderly. *Int J Cardiol* 2015; 199: 342–55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.188
13. Cox N, Resnic FS, Popma JJ et al. Comparison of the risk of vascular complications associated with femoral and radial access coronary catheterization procedures in obese versus nonobese patients. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1174–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.07.088
14. Schoenfeld MS, Kassas I, Shah B. Transradial Artery Eccess in Percutaneous Coronary Intervention for ST – Segment Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20 (2): 11. DOI: 10.1007/s11936-018-0607-1
15. Jabara R, Gadesam R, Pendyala L et al. Ambulatory discharge after transradial coronary intervention: Preliminary US single-center experience (Same-day TransRadial Intervention and Discharge Evaluation, the STRIDE Study). *Am Heart J* 2008; 156: 1141–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.07.018
16. Cooper CJ, El-Shiekh RA, Cohen DJ et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: A randomized comparison. *Am Heart J* 1999; 138: 430–6.
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al; ESC Scientific Document Group. 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: 267–315.
18. Numasawa Y, Kawamura A, Kohsaka S et al. *Heart Vessels* 2014; 29: 49. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0324-3>
19. Tröbs M et al. Predictors of Technical Failure in Transradial Coronary Angiography and Intervention. *Am J Cardiol* 2017; 120 (9): 1508–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.049
20. Матчин Ю.Г., Атанесян Р.В., Басинкевич А.Б. и др. Первые результаты применения новой методики – локтевого артериального доступа – для проведения диагностической коронарографии и эндоваскулярного лечения коронарных артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012; 6 (2): 67–78.
[Matchin Yu.G., Atanesian R.V., Basinkevich A.B. et al. Pervye rezultaty primeneniia novoi metodiki – loktevego arterial'nogo dostupa – dlia provedeniia diagnosticheskoi koronarografii i endovaskuliarnogo lecheniia koronarnykh arterii. *Diagnosticheskaja i intervensionnaia radiologija*. 2012; 6 (2): 67–78 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>

Мельниченко Илья Сергеевич – врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ МО «Мытищинская ГКБ». E-mail: ilyamel55@gmail.com

Карпеева Марина Иосыповна – рук. отд. разработки программного обеспечения. ООО НОРБИТ. E-mail: kamarik@list.ru

Болотов Павел Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК, кардиолог, врач – специалист рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева». E-mail: dr.bolotov@mail.ru

Аналеев Антон Игоревич – зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ГБУЗ МО «Мытищинская ГКБ». E-mail: anton-analeev@yandex.ru

Азаров Алексей Викторович – канд. мед. наук, зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: azarov_al@mail.ru

Крук Сергей Викторович – врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». E-mail: kruksergey1889@gmail.com

Климов Виталий Пантелеймонович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». E-mail: vp_klimov@mail.ru

Сорокин Владимир Васильевич – врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». E-mail: voldemar86@list.ru

Иоселиани Давид Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: davidg@mail.ru

Sergei P. Semitko – D. Sci. (Med.), Prof., I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>

Ilya S. Melnichenko – doctor for endovascular diagnosis and treatment, Mytishchi City Clinical Hospital. E-mail: ilyamel55@gmail.com

Marina I. Karpeeva – Head of software development Department, NORBIT. E-mail: kamarik@list.ru

Pavel A. Bolotov – D. Sci. (Med.), Prof., V.V. Veresaev City Clinical Hospital. E-mail: dr.bolotov@mail.ru

Anton I. Analeev – Head of Department, Mytishchi City Clinical Hospital. E-mail: anton-analeev@yandex.ru

Aleksei V. Azarov – Cand. Sci. (Med.), I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: azarov_al@mail.ru

Sergei V. Kruk – doctor for endovascular diagnosis and treatment, V.V. Veresaev City Clinical Hospital. E-mail: kruksergey1889@gmail.com

Vitalii P. Klimov – Cand. Sci. (Med.), V.V. Veresaev City Clinical Hospital. E-mail: vp_klimov@mail.ru

Vladimir V. Sorokin – doctor for endovascular diagnosis and treatment, V.V. Veresaev City Clinical Hospital. E-mail: voldemar86@list.ru

David G. Ioseliani – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: davidg@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019

a a o o e a a e a a o o a e o

a a o a o a o o o a

