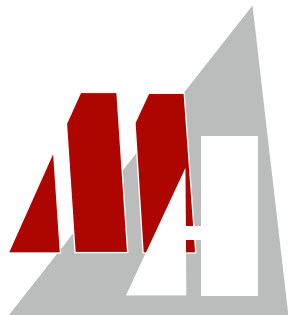


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

16 (353) 2018



CARDIOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

КАРДИОЛОГИЯ

том № 2



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

ЧТО бы Вы выбрали ДЛЯ СЕБЯ: и ЭФФЕКТИВНОСТЬ и БЕЗОПАСНОСТЬ?



Выбирая ЭЛИКВИС® – Вы выбираете как **эффективность**, так и **безопасность**

Для пациентов с НФП среди ингибиторов фактора Ха только **ЭЛИКВИС®** демонстрирует*:

- **Превосходящую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином¹**
- **Превосходящую безопасность по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином¹**

Эликвис®
аликсабан

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®

Торговое название: Эликвис®. **INN:** Аликсабан. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. **Показания к применению:** Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к аликсабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавнее перенесенное геморрагическое инсульт; установлен-

ное или подозреваемое варикозное расширение вен лица; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию аликсабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперемия, кровоизлияния в ткани глаза и др.), кровотечения, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной джекторе, яблочном соке или пиве и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном раство-

ре джекторы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назальный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной джекторе, яблочном соке или пиве до 4 часов. **У пациентов с фибрилляцией предсердий:** по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аликсабана 2,5 мг два раза в сутки. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. **Дата версии:** 20.02.2019¹.

¹ В рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE при оценке первичной конечной точки инсульт/СЗ Эликвис® подтвердил двукратную гипотезу превосходства ("superiority") по эффективности и превосходство по безопасности по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.
1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 20.02.2018



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru PP-ELI-RUS-0384 28.04.2018

Кардиология. Том 2

Медицинский алфавит № 16 (353) 2018

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфавит»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции:
1129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13,
стр. 1, подъезд 4, яч. 804А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» **А. С. Ермолов**

Научный редактор журнала «Медицинский
алфавит» серии «Кардиология» **Р. Г. Оганов**

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы
журнала «Кардиология»
Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Уст. тираж 12 000. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 13 июня 2018 года.

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228



Содержание

- 5 Концепция ответственного самолечения
- 6 Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью
Н. М. Воробьева, О. Н. Ткачева
- 15 Клиническая эффективность и безопасность применения многокомпонентной антигипертензивной таблетки (фокус на Гипотэф: обоснование и доказательная база)
А. Г. Евдокимова, Е. В. Коваленко, В. В. Евдокимов
- 22 Вазоспастическая стенокардия. Клинический случай
Л. В. Архипова, М. А. Гуревич
- 25 Маркеры иммунного воспаления в диагностике обострений коронарной болезни сердца
А. Р. Бабаева, М. А. Гордеева, С. И. Давыдов, А. А. Тарасов, А. Л. Емельянова
- 30 Частота и структура неблагоприятных годовых исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета второго типа
С. А. Бернс, В. А. Захарова, В. С. Лынев, К. В. Зверев, И. Н. Пасечник, А. С. Бернс
- 38 Подписка

Contents

- 6 *Anticoagulant therapy in elderly patients: dilemma of choice between efficacy and safety*
N. M. Vorobyeva, O. N. Tkachyova
- 15 *Clinical efficacy and safety of multicomponent antihypertensive tablet use (focus on Gipotef: rationale and evidence base)*
A. E. Evdokimova, E. K. Kovalenko, V. V. Evdokimov
- 22 *Vasospastic angina. Clinical case*
L. V. Arhipova, M. A. Gurevich
- 25 *Markers of immune inflammation in diagnosis of exacerbations of coronary heart disease*
A. R. Babaeva, M. A. Gordeeva, S. I. Davydov, A. A. Tarasov, A. L. Emelyanova
- 30 *Frequency and structure of adverse annual outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation, depending on presence of type 2 diabetes mellitus*
S. A. Berns, V. A. Zakharova, V. S. Lynev, K. V. Zverev, A. S. Berns, I. N. Pasechnik
- 38 *Subscription*

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.



Главный редактор серии «Кардиология»
Оганов Рафаэль Гегамович

Редакционная коллегия

Аверин Евгений Евгеньевич, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника научно-образовательного центра ЦКБ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф., вице-президент РосОКР, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «ГНИЦ ПМ», г. Москва

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Воробьева Наталья Михайловна, д.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Макаров Леонид Михайлович, д.м.н., проф., руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, г. Москва

Михин Вадим Петрович, член-корр. РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей категории, член президиума и правления Российского научного медицинского общества терапевтов, г. Курск

Оганов Рафаэль Гегамович, академик РАН, д.м.н., проф., главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Разумов Александр Николаевич, академик РАН, д.м.н., проф., директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», г. Москва

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва

Editorial Council

Averin E. E., MD, DMSci, professor

Bubnova M. G., MD, DMSci, professor

Vyortkin A. L., MD, DMSci, professor

Vorobyeva N. M., MD, PhD

Makarov L. M., MD, DMSci, professor

Mikhin V. P., RANS Corr. Member
MD, DMSci, professor

Oganov R. G., RASCI Corr. Member
MD, DMSci, professor

Razumov A. N., RASCI Corr. Member
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V., MD, DMSci, assistant professor,

Struk R. I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

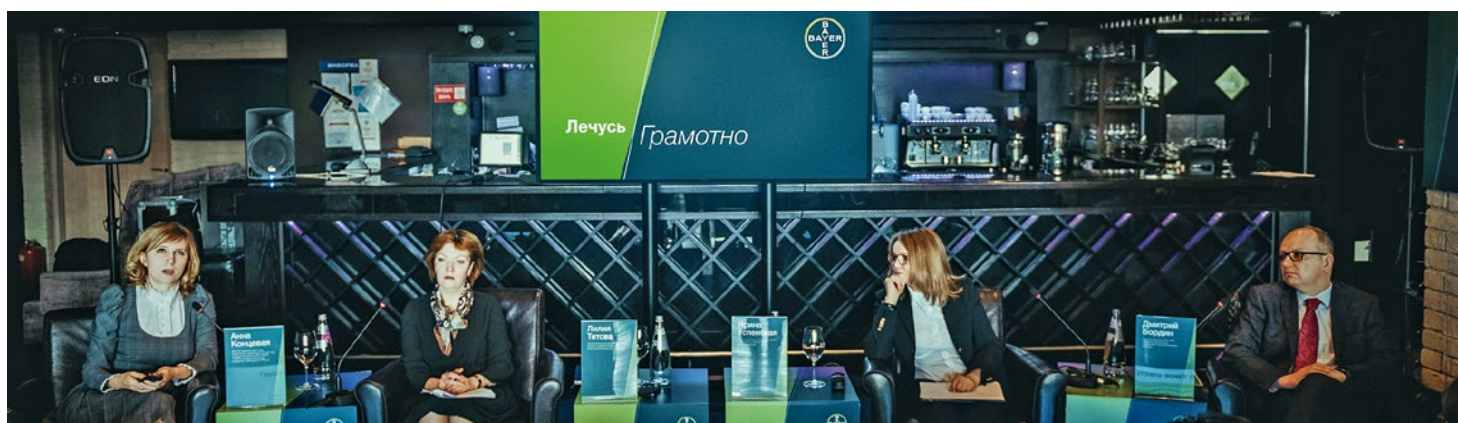
В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый инфаркт миокарда. // Медицинский алфавит. — 2014. — Том 2 (Кардиология), № 11. — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.



Эксперты представили концепцию ответственного самолечения и призвали россиян осознанно относиться к своему здоровью

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (НМИЦ ПМ) при поддержке Bayer подготовил и представил широкой общественности концепцию ответственного самолечения (ОСЛ). В нашей стране это первый документ, определяющий принципы ответственного самолечения, а также перечень заболеваний и симптомов, при которых ОСЛ может применяться эффективно и безопасно. В документе приводится социально-экономическое обоснование концепции на примере опыта западных стран, а также даны практические рекомендации по внедрению ОСЛ в России для всех заинтересованных сторон: врачей, фармацевтов, производителей лекарственных препаратов, административных органов и самих пациентов.

Концепция ответственного самолечения включает в себя профилактику (физическая активность, правильное питание), мониторинг состояния здоровья и раннюю диагностику, приверженность лечению, ответственность за правильный прием препаратов и их осознанный выбор в тех случаях, когда это возможно.

В отличие от ряда стран Запада, где концепция ОСЛ уже много лет успешно развивается, в России пока не существует официальных рекомендаций, связанных с применением концепции ответственного самолечения. Bayer как социально ответственная компания, которая поддерживает эту идею во многих странах мира, первой в России инициировала диалог о важности ответственного самолечения. Разработка НМИЦ ПМ может стать важным этапом на пути к новой модели национальной системы здравоохранения. Это позволит высвободить медицинские и финансовые ресурсы для пациентов, нуждающихся в них в первую очередь.

Эффективность ответственного самолечения в отношении качества жизни населения и экономической выгоды для системы здравоохранения подтверждена международным опытом, однако ее потенциал пока не используется в России. Между тем проведенные опросы показывают, что россияне готовы брать на себя ответственность за свое здоровье. Так, по данным исследования, которое ВЦИОМ провел в 2016 году для компании Bayer, такой позиции придерживаются 81 % участников опроса. Однако нехватка информации об ответственном самолечении нередко приводит к крайностям — бесконтрольному приему препаратов или полному отказу от лечения. Поэтому повышение медицинской грамотности населения — один из ключевых вопросов ОСЛ, и пути преодоления этого барьера намечены в концепции. Согласно разработанному в НМИЦ ПМ документу пациент должен обладать минимальной медицинской грамотностью, которая поможет сориентироваться в информации из немедицинских источников. Тогда пациент сможет адекватно оценивать тяжесть своего состояния

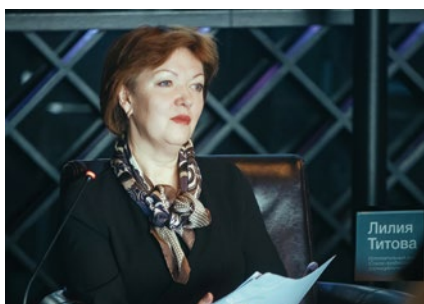


и самостоятельно принимать решение о лечении, понимая необходимость периодического контроля ситуации врачом.

В рамках концепции ответственного лечения рассматриваются такие заболевания и симптомы, как простуда (озноб, головная и мышечная боль, насморк, боль в горле и пр.), дерматологические заболевания (экзема, дерматиты и др.), небольшие раны и т.п. (например, трещины сосков в период грудного вскармливания, пролежни), легкие расстройства ЖКТ (изжога, метеоризм, дискомфорт в животе и пр.), слабая и умеренная боль, в том числе в суставах, лечение и профилактика витаминно- и минералодefицитных состояний, лечение установленных хронических заболеваний, назначенное врачом. Пациенты с хроническими заболеваниями могут лечиться сами, наблюдаясь периодически у врача, после того как получают рекомендации специалистов. Проведенные исследования показали, что 90% объема медицинского обслуживания, необходимого пациенту с хроническим заболеванием, должен обеспечивать сам пациент¹, что предполагает его активную роль в лечении, включая самоконтроль и самостоятельное принятие решений.

В рамках кампании «Лечусь грамотно» 24 июля в России пройдет День ответственного самолечения. Эта дата символизирует заботу о здоровье в режиме 24/7. Инициативу поддержат и российские знаменитости, рассказав о принципах ответственного самолечения. Кроме того, в рамках широкомасштабной информационной кампании, проводимой на федеральном уровне, можно будет получить информацию об ответственном самолечении от ведущих медицинских специалистов.

¹AESGP, Development of an information policy for medicinal products, http://www.aesgp.eu/media/cms_page_media/68/finalreport_information_policy.pdf.2002.



Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью

Н. М. Воробьева, д.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения
О. Н. Ткачева, д.м.н., проф., директор, гл. внештатный гериатр Минздрава России

ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Anticoagulant therapy in elderly patients: dilemma of choice between efficacy and safety

N.M. Vorobyeva, O.N. Tkachyova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Приводятся результаты рандомизированных контролируемых исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, включая анализ подгрупп у лиц в возрасте от 75 лет, у пациентов с нарушением функции почек и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений; даются рекомендации по оптимальному выбору перорального антикоагулянта у данных категорий пациентов. Также рассматриваются основные положения консенсусного документа FORTA, целью которого является индивидуализация лечения пожилых пациентов на основании клинических характеристик больного с учетом возможных ошибок при использовании лекарственных средств. Междисциплинарный совет экспертов FORTA считает апиксабан наиболее безопасным антикоагулянтом у пожилых пациентов.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, пожилой пациент, фибрилляция предсердий, эффективность, безопасность.

Summary

The article discusses the effectiveness and safety of oral anti-coagulants in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. The results of randomized controlled trials of RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48, including subgroup analysis in patients over 75 years of age, in patients with renal dysfunction and a high risk of gastrointestinal bleeding, are given recommendations for optimal choice oral anticoagulant in these patient categories. The main provisions of the FORTA consensus document are also considered, the purpose of which is to individualize the treatment of elderly patients on the basis of clinical characteristics of the patient, taking into account possible mistakes in the use of medicines. The interdisciplinary expert council of FORTA considers apixaban to be the safest anticoagulant in elderly patients.

Key words: anticoagulant therapy, elderly patient, atrial fibrillation, efficacy, safety.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое частое нарушение сердечного ритма в клинической практике, которое ассоциируется с повышенным риском заболеваемости и смертности от инсульта и (или) системных эмболий (СЭ). Одним из значимых факторов риска возникновения ФП является пожилой возраст. Так, по некоторым данным [1, 2], распространенность ФП составляет менее 0,1 % у лиц в возрасте до 55 лет и 9–10 % — у пациентов старше 80 лет. По результатам собственного исследования, частота встречаемости ФП среди 283 пациентов в возрасте 75–98 лет (средний возраст 87 лет; 25 % мужчин), проживающих в г. Москве и Московской области, была 27%. У пациентов с ФП пожилой возраст является фактором риска кардиоэмболического инсульта: при увеличении возраста на десять лет риск инсульта возрастает в 1,45 раза [3]. Помимо этого, у пожилых пациентов также повышен риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

Для профилактики инсульта и (или) СЭ при ФП используют пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К варфарин и так называемые новые антикоагулянты, которые в последнее время стали именовать пероральными антикоагулянтами прямого действия (ППОАК). К ним относят четыре препарата: ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее дабигатран) и ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован). Несмотря на то что антикоагулянтная терапия приводит к существенному снижению риска инсульта и (или) СЭ и смерти при ФП, многие пожилые пациенты тем не менее не получают антикоагулянты даже при отсутствии явных противопоказаний [4]. Основной причиной отказа от назначения антикоагулянтов пожилым пациентам считается неблагоприятное соотношение риска и пользы, которое, по мнению некоторых врачей, заключается в том, что

эффект антикоагулянтов в отношении предотвращения инсульта и (или) СЭ нивелируется высоким риском кровотечений.

Еще в 2007 году были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) BAFTA [5], в котором была продемонстрирована эффективность и безопасность варфарина у пожилых пациентов. В этой работе у 973 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 75 лет (в среднем 81,5 года) сравнили терапию варфарином (целевые значения международного нормализованного отношения [МНО] 2,0–3,0) и аспирином (75 мг в сутки) в течение 2,7 года. Первичной конечной точкой была сумма неблагоприятных событий (ишемический или геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, клинически значимый эпизод артериальных СЭ). За время наблюдения зарегистрировали 24 (1,8%) неблагоприятных события (21 инсульт, 1 эпизод СЭ, 2 внутричереп-

ных кровоизлияния) в группе варфарина и 48 (3,8%) событий (44 инсульта, 3 эпизода СЭ, 1 внутричерепное кровоизлияние) в группе аспирина. Таким образом, лечение варфарином оказалось значительно эффективней терапии аспирином и ассоциировалось со снижением риска неблагоприятных событий на 52% (относительный риск [ОР]: 0,48; 95%-й доверительный интервал [ДИ]: 0,28–0,80; $p = 0,003$) при сопоставимой частоте больших внечерепных кровотечений (1,4 против 1,6% соответственно; ОР: 0,87; 95% ДИ: 0,43–1,73).

Возможности использования ППОАК при неклапанной ФП были изучены в четырех РКИ III фазы: дабигатран — в RE-LY [6], ривароксабан — в ROCKET-AF [7], апиксабан — в ARISTOTLE [8], эдоксабан — в ENGAGE-AF TIMI 48 [9], в которых каждый из ППОАК сравнивали с варфарином. Исследования показали, что эффективность ППОАК в предотвращении инсульта и (или) СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

В каждом из РКИ участвовало значительное количество пожилых пациентов, доля которых варьировала от 31 до 44% от общего числа участников, а суммарная численность превысила 27 тысяч человек. В каждом исследовании исходно был запланирован анализ эффективности и безопасности ППОАК в зависимости от возраста. Во всех РКИ [10] у пациентов старше 75 лет частота инсульта и (или) СЭ и большого кровотечения была выше, чем у больных в возрасте до 75 лет (табл. 1).

В исследование RE-LY [6] включили 18 113 пациентов (средний возраст 71,5 года; средний балл по шкале CHADS₂ 2,2), в том числе 7258 (40%) старше 75 лет. Две дозы дабигатрана (110 или 150 мг два раза в день) сравнили с индивидуально подобранными дозами варфарина (МНО 2,0–3,0) и между собой. У всех больных дабигатран 150 мг два раза в день сни-

Таблица 1
Частота инсульта и (или) СЭ и больших кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от возраста [10]

РКИ	Инсульт и (или) СЭ (процент в год)		Большие кровотечения (процент в год)	
	65–74 года	≥ 75 лет	65–74 года	≥ 75 лет
RE-LY Дабигатран 150 мг Варфарин	0,9 1,4	1,4 2,1	2,1 3,0	5,1 4,4
ROCKET-AF Ривароксабан Варфарин	2,0 2,1	2,3 2,9	2,7 2,8	4,9 4,4
ARISTOTLE Апиксабан Варфарин	1,2 1,7	1,6 2,2	2,0 2,8	3,3 5,2
ENGAGE-AF TIMI 48 Эдоксабан 60 мг Эдоксабан 30 мг Варфарин	1,7 2,6 1,8	1,9 2,6 2,3	2,5 1,6 3,3	4,0 2,3 4,8

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СЭ — системные эмболии.

жал риск инсульта и (или) СЭ на 34% (ОР: 0,66; 95% ДИ: 0,53–0,82; $p < 0,001$) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР: 0,93; 95% ДИ: 0,81–1,07; $p = 0,31$). В подгруппе больных в возрасте от 75 лет дабигатран 150 мг два раза в день подтвердил свою эффективность и снижал риск инсульта и (или) СЭ на 33% (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,49–0,90) по сравнению с варфарином; дабигатран в дозе 110 мг был столь же эффективен, как и варфарин (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,66–1,17). Было обнаружено взаимодействие между возрастом и риском большого кровотечения. У пациентов в возрасте до 75 лет лечение дабигатраном 150 мг два раза в день было ассоциировано со снижением риска большого кровотечения на 30% (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,57–0,86) по сравнению с варфарином, тогда как у пациентов старше 75 лет, напротив, имелась тенденция к повышению риска на 18% (ОР: 1,18; 95% ДИ: 0,98–1,42; p для взаимодействия $< 0,001$). Среди принимавших дабигатран в дозе 110 мг по сравнению с варфарином риск больших кровотечений оказался ниже у пациентов в возрасте до 75 лет и практически таким же у пациентов старше 75 лет.

В исследовании ROCKET-AF [7] участвовали 14 264 пациента (средний возраст 73 года; средний балл по шкале CHADS₂ 3,5), в том числе 6 229

(44%) старше 75 лет. У всех больных ривароксабан (20 мг один раз в день; 15 мг один раз в день при клиренсе креатинина [КК] 30–49 мл/мин.) снижал риск инсульта и (или) СЭ на 21% (ОР: 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,96; $p < 0,001$) при подобном риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР: 1,03; 95% ДИ: 0,96–1,11; $p = 0,44$) по сравнению с варфарином. В подгруппе больных в возрасте старше 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта и (или) СЭ на 20% (ОР: 0,80; 95% ДИ: 0,63–1,02) по сравнению с варфарином. В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET-AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, у пациентов до 75 лет лечение ривароксабаном сопровождалось таким же риском большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР: 0,96; 95% ДИ: 0,78–1,19), как и терапия варфарином, а у пациентов старше 75 лет обнаружили тенденцию к повышению риска (ОР: 1,11; 95% ДИ: 0,92–1,34) [7, 11].

В исследование ARISTOTLE [8] включили 18 201 пациента (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS₂ 2,1), в том числе 5 678 (31%) старше 75 лет. Апиксабан применяли в дозе 5 мг два раза в день; сниженную

дозу 2,5 мг два раза в день назначали при наличии 2 из 3 критериев: возраст более 80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 1,5 мг/дл (более 133 мкмоль/л). У всех больных лечение апиксабаном было ассоциировано со снижением риска инсульта и (или) СЭ на 21 % (ОР: 0,79; 95 % ДИ: 0,66–0,95; $p = 0,01$) и большого кровотечения на 31 % (ОР: 0,69; 95 % ДИ: 0,60–0,80; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. У больных в возрасте старше 75 лет апиксабан оказался столь же эффективен и снижал риск инсульта и (или) СЭ на 29 % (ОР: 0,71; 95 % ДИ: 0,53–0,95) по сравнению с варфарином. Риск большого кровотечения на фоне приема апиксабана был ниже в обеих подгруппах пациентов: у пациентов до 75 лет на 29 % (ОР: 0,71; 95 % ДИ: 0,56–0,89) и у больных старше 75 лет на 36 % (ОР: 0,64; 95 % ДИ: 0,52–0,79), чем у леченных варфарином [8, 12, 13].

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [9] принимали участие 21 105 пациентов (средний возраст 72 года; средний балл по шкале CHADS₂ 2,8), в том числе 8474 (40 %) старше 75 лет. Использовали высокую (60 мг один раз в день) и низкую (30 мг один раз в день) дозы эдоксабана; дозу уменьшали вдвое (до 30 и 15 мг один раз в день соответственно) при массе тела до 60 кг, КК 30–50 мл/мин., сопутствующем приеме верапамила, хинидина или дронедарона. У всех больных эдоксабан 60 мг снижал риск инсульта и (или) СЭ на 21 % (ОР: 0,79; 95 % ДИ: 0,63–0,99; $p < 0,001$) и большого кровотечения на 20 % (ОР: 0,80; 95 % ДИ: 0,71–0,91; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте старше 75 лет обе дозы эдоксабана не имели преимуществ перед варфарином в отношении профилактики инсульта и (или) СЭ (ОР: 0,83 [95 % ДИ: 0,66–1,04] для эдоксабана 60 мг; ОР: 1,12 [95 % ДИ: 0,91–1,37] для эдоксабана 30 мг). Риск большого кровотечения у пациентов, принимавших эдоксабан в дозах 60 и 30 мг, был ниже, чем в группе варфарина, в обеих подгруппах пациентов: до 75 лет (ОР: 0,77 [95 % ДИ: 0,64–0,93] для эдоксабана 60 мг; ОР: 0,47 [95 % ДИ: 0,38–0,58] для эдоксабана 30 мг) и старше 75 лет (ОР: 0,83

[95 % ДИ: 0,70–0,99] для эдоксабана 60 мг; ОР: 0,47 [95 % ДИ: 0,38–0,58] для эдоксабана 30 мг) [14].

В 2014 году стали доступны результаты первого мета-анализа [15], включившего 71 683 пациента с ФП из всех четырех РКИ (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48), из них 42411 человек принимали ППОАК и 29272 — варфарин. По данным мета-анализа, у всех больных терапия ППОАК снижала риск инсульта и (или) СЭ на 19 % (ОР: 0,81; 95 % ДИ: 0,73–0,91; $p < 0,001$) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения на 14 % (ОР: 0,86; 95 % ДИ: 0,73–1,00; $p = 0,06$) по сравнению с варфарином. У больных в возрасте старше 75 лет, получавших ППОАК, риск инсульта и (или) СЭ был на 22 % ниже (ОР: 0,78; 95 % ДИ: 0,68–0,88), чем в группе варфарина, при сопоставимом риске большого кровотечения (ОР: 0,93; 95 % ДИ: 0,74–1,17).

Апиксабан — единственный из ППОАК, изученный у пациентов с ФП в двух РКИ III фазы — ARISTOTLE и AVERROES. В исследовании AVERROES [16] принимали участие пациенты, имеющие противопоказания или отказывающиеся от приема варфарина, которым назначали либо апиксабан 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день при наличии 2 из 3 критериев: возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг, креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л) либо аспирин 81–324 мг в сутки. Как и в других РКИ с ППОАК, пропорция пожилых пациентов в AVERROES оказалась существенной, поэтому это исследование предоставляет дополнительную информацию по эффективности и безопасности апиксабана у лиц пожилого возраста, укрепляя тем самым доказательную базу препарата. Всего в AVERROES включили 5599 пациентов (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS₂ 2,0), в том числе 1898 (34 %) старше 75 лет. Исследование было прекращено досрочно из-за несомненных преимуществ апиксабана: у всех больных снижение риска инсульта и (или) СЭ составило 55 % (ОР: 0,45; 95 % ДИ: 0,32–0,62; $p < 0,001$) при сопоставимом с аспирином риске большого кровотечения (ОР: 1,13;

95 % ДИ: 0,74–1,75; $p = 0,57$). В подгруппе пациентов до 75 лет ежегодная частота инсульта и (или) СЭ была значительно ниже в группе апиксабана (2,0 против 6,1 % в группе аспирина), а снижение риска инсульта и (или) СЭ достигло 67 % (ОР: 0,33; 95 % ДИ: 0,20–0,54; $p < 0,001$). При этом эффективность апиксабана оказалась выше именно у пожилых пациентов: риск инсульта и (или) СЭ у пациентов старше 75 лет был ниже на 67 % (ОР: 0,33; 95 % ДИ: 0,18–0,56), в то время как у пациентов до 75 лет имела тенденция к снижению риска на 32 % (ОР: 0,68; 95 % ДИ: 0,42–1,08; p для взаимодействия $< 0,001$). Ежегодная частота большого кровотечения составила 2,6 и 2,2 % в группах апиксабана и аспирина соответственно (ОР: 1,21; 95 % ДИ: 0,69–2,12; $p = 0,5$).

Таким образом, анализ подгрупп всех РКИ продемонстрировал, что у пациентов в возрасте старше 75 лет дабигатран в дозе 150 мг эффективнее варфарина, но с тенденцией к повышению риска большого кровотечения; дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан имели схожие с варфарином показатели эффективности и безопасности; обе дозы эдоксабана были так же эффективны, как и варфарин, но более безопасны, и только апиксабан превосходил варфарин и по эффективности, и по безопасности.

В соответствии с согласительными рекомендациями экспертов Европейского кардиологического общества (ЕКО) по выбору перорального антикоагулянта у отдельных групп пациентов с неклапанной ФП [17], у лиц в возрасте старше 75 лет препаратом первого выбора является апиксабан 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день при наличии двух и более критериев: возраст более 80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л). Второй выбор: дабигатран 110 мг два раза в день, ривароксабан 20 мг один раз в день или эдоксабан 60 мг один раз в день.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из факторов риска возникновения ФП, а также фактором риска инсульта и кровотечения у пациентов с ФП, получающих анти-

Таблица 2
Снижение дозы ППОАК при нарушении функции почек [17]

ППОАК	Критерий снижения дозы	Сниженная доза
Дабигатран	КК < 50 мл/мин.	110 мг 2 раза в день*
Ривароксабан	КК < 50 мл/мин.	15 мг 1 раз в день
Апиксабан	Наличие 2 из 3 критериев: возраст ≥ 80 лет; вес ≤ 60 кг; уровень креатинина ≥ 1,5 мг/дл (≥ 133 мкмоль/л)	2,5 мг 2 раза в день
Эдоксабан	КК ≤ 50 мл/мин.	30 мг 1 раз в день

Примечание: * — в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [28]; ППОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия; КК — клиренс креатинина.

коагулянтную терапию. Частота выявления ХБП, как и ФП, с возрастом увеличивается, поэтому у пожилых пациентов эти две патологии встречаются часто. Однако, несмотря на высокий риск инсульта, такие пациенты не всегда получают антикоагулянтную терапию из-за опасности геморрагических осложнений. Несмотря на то что варфарин не имеет почечного пути выведения, тем не менее была установлена взаимосвязь между величиной клиренса креатинина и частотой кровотечений на фоне его приема [18].

Отсутствие почечной экскреции позволяет назначать варфарин пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (в том числе находящимся на гемодиализе). Однако результаты наблюдательных исследований указывают на некоторые проблемы при использовании варфарина у этих пациентов. Например, проспективное когортное исследование [19], включившее 631 пациента со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин./1,73м², показало, что эти пациенты имели более низкие значения показателя TTR (Time in the Therapeutic Range — время пребывания значений МНО в терапевтическом [2,0–3,0] диапазоне), более высокий риск чрезмерной (МНО > 4,0) антикоагуляции ($p = 0,05$) и потребность в более низких поддерживающих дозах варфарина при сравнении с пациентами с СКФ > 30 мл/мин./1,73м².

Сведения об эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП были получены в результате запланированного анализа подгрупп РКИ. Все ППОАК имеют почечный путь выведения: у дабигатрана почечная экскреция достигает 80%, у ривароксабана — 33%, у апиксабана — 27%, у эдоксабана — 50%. Была установлена взаимосвязь

между состоянием функции почек (величиной КК или СКФ) и концентрацией ППОАК в крови. Например, у пациента с КК 30 мл/мин. площадь под кривой для концентрации дабигатрана в крови в 3,2 раза больше, чем при КК 80 мл/мин. [20]. Именно эта взаимосвязь положена в основу рекомендации для снижения дозы ППОАК при нарушении функции почек (табл. 2) [17].

Возможности применения ППОАК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (в том числе находящихся на гемодиализе) в РКИ не изучены, поскольку пациентов с IV–V стадией ХБП в них не включали. Так, в исследованиях RE-LY, ROCKET AF и ENGAGE-AF TIMI 48 критерием исключения являлась величина КК менее 30 мл/мин., а в ARISTOTLE и AVERROES — КК менее 25 мл/мин. или уровень креатинина сыворотки выше 2,5 мг/дл. Однако в эти исследования включили достаточное количество пациентов с ХБП III стадии (КК 30–49 мл/мин.). В 3 из 4 РКИ протокол исследования регламентировал снижение дозы ППОАК у таких пациентов.

В исследовании RE-LY [6] участвовали 3505 пациентов с ХБП III стадии, которые принимали дабигатран 150 или 110 мг два раза в день (протокол исследования не предусматривал снижения дозы у пациентов с нарушением функции почек). Анализ подгрупп показал, что у пациентов с ХБП III стадии дабигатран 150 мг два раза в день значительно снижал частоту инсульта и (или) СЭ (1,5 против 2,8% в год; $p < 0,01$) при подобной частоте большого кровотечения (5,44 против 5,51% в год; $p = 0,12$) по сравнению с варфарином [6, 21].

В ROCKET AF [7] принимали участие 2950 пациентов с ХБП III ста-

дии, которые получали сниженную дозу ривароксабана (15 мг один раз в день). Рекомендация по снижению дозы ривароксабана была основана на исследованиях концентрации препарата в плазме крови, продемонстрировавших увеличение концентрации ривароксабана на 23–30% у пациентов с КК 30–49 мл/мин. В подгруппе пациентов с ХБП III стадии ривароксабан в дозе 15 мг существенно снижал частоту инсульта и (или) СЭ (1,7 против 2,2% в год; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте большого кровотечения (4,49 против 4,70% в год; $p = 0,5$) по сравнению с варфарином [22].

Пациенты с ХБП были включены в оба РКИ с апиксабаном. Так, в исследовании AVERROES [16] участвовали 1697 пациентов с КК 25–50 мл/мин. Обычная доза апиксабана составила 5 мг два раза в день; дозу снижали до 2,5 мг два раза в день при наличии любых 2 из 3 критериев: возраст более 80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 1,5 мг/дл (более 133 мкмоль/л). Важно отметить, что повышение креатинина сыворотки при отсутствии двух других критериев не являлось основанием для снижения дозы апиксабана, поэтому пациенты с КК 25–50 мл/мин. могли получать апиксабан в дозе как 2,5, так и 5,0 мг два раза в день. В подгруппе пациентов с КК 30–49 мл/мин. частота инсульта и (или) СЭ была значительно ниже в группе апиксабана (2,5 против 5,8% в год; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте большого кровотечения (3,2 против 2,5% в год; $p = 0,9$) по сравнению с аспирином [21].

В исследовании ARISTOTLE [8, 23] включили 3017 пациентов с КК 25–50 мл/мин. Критерии для снижения дозы апиксабана соответствовали таковым в AVERROES. У пациентов с КК 25–50 мл/мин. частота инсульта

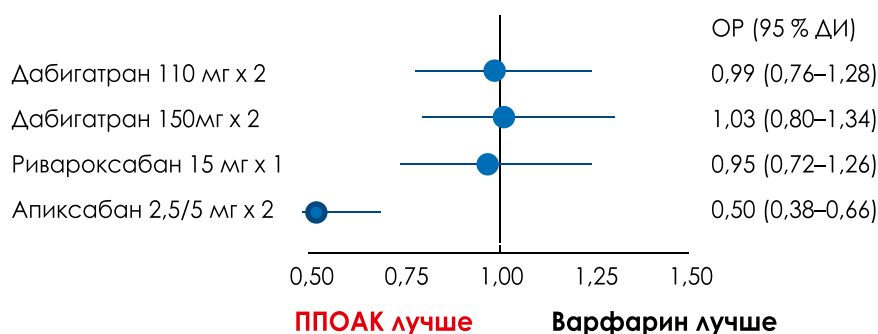


Рисунок 1. Риск большого кровотечения у пациентов с ФП и нарушением функции почек (КК < 50 мл/мин) по данным субанализа РКИ [6, 8, 22].

Примечания: ППОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия; КК — клиренс креатинина; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

и (или) СЭ в группе апиксабана была сопоставима с таковой варфарина (1,3 против 2,1 % в год; $p = 0,4$), тогда как частота большого кровотечения оказалась в два раза ниже в группе апиксабана (3,2 против 6,4 % в год; $p = 0,03$). В оба исследования с апиксабаном также включили небольшое количество пациентов с КК 15–29 мл/мин. (270 человек в ARISTOTLE и 70 — в AVERROES), но эти данные не были опубликованы.

По данным резюмирующего документа Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) [24], в исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 у больных с КК выше 80 мл/мин., принимавших эдоксабан в дозе 60 мг,

была выявлена тенденция к повышению риска инсульта и (или) СЭ (ОР: 1,10; 95 % ДИ: 0,58–2,12) по сравнению с варфарином. Причем у пациентов с высоким нормальным КК (более 95 мл/мин.) эдоксабан значительно уступал варфарину по эффективности: риск инсульта и (или) СЭ у принимавших эдоксабан оказался в 2,2 раза выше (ОР: 2,16; 95 % ДИ: 1,17–3,97). У больных с КК 50–80 мл/мин. частота инсульта и (или) СЭ в группе эдоксабана была сопоставима с таковой варфарина (1,49 против 2,17 % в год). У пациентов с КК 30–50 мл/мин. частота инсульта и (или) СЭ в группах эдоксабана и варфарина также была подобна (2,34 против 2,70 % в год). Данные по влиянию эдоксабана

на риск большого кровотечения в зависимости от величины КК не представлены [9].

Поскольку в РКИ не включали пациентов с КК менее 25–30 мл/мин., эффективность и безопасность ППОАК у этой категории пациентов неизвестны. Поэтому в отсутствии доказательной базы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и находящихся на гемодиализе рекомендуется использовать варфарин [25, 26], а не ППОАК. Однако FDA одобрила применение апиксабана у пациентов, находящихся на гемодиализе, на основании фармакодинамического и фармакокинетического исследования [27]. Нужно отметить, что в нашей стране разрешено применять ривароксабан и апиксабан у больных с КК 15–29 мл/мин., а дабигатран — только при КК выше 30 мл/мин.

Таким образом, анализ подгрупп РКИ показал, что у больных с ФП и ХБП III стадии эффективность ППОАК в отношении предотвращения инсульта и (или) СЭ как минимум не уступала таковой варфарина (за исключением эдоксабана в дозе 60 мг у пациентов с КК более 95 мл/мин.). Дабигатран и ривароксабан не имели преимуществ перед варфарином по безопасности (дабигатран снижал риск большого кровотечения только у пациентов с КК более 80 мл/мин. вне зависимости от дозы). Только апиксабан оказался безопаснее варфарина в отношении снижения риска большого кровотечения у больных со сниженной функцией почек (рис. 1).

Эксперты ЕКО [28] рекомендуют у всех пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, оценивать функцию почек (посредством определения креатинина сыворотки или клиренса креатинина) для выявления ХБП и необходимости коррекции дозы антикоагулянта. Дозы ППОАК в зависимости от величины КК представлены на рис. 2 [29].

В соответствии с рекомендациями экспертов ЕКО по выбору перорального антикоагулянта у отдельных групп пациентов с неклапанной ФП [17], пациентам с ФП и III стадией ХБП (КК 30–49 мл/мин.) могут быть назначены апиксабан 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день при наличии одного и более дополнительных критерия: возраст более

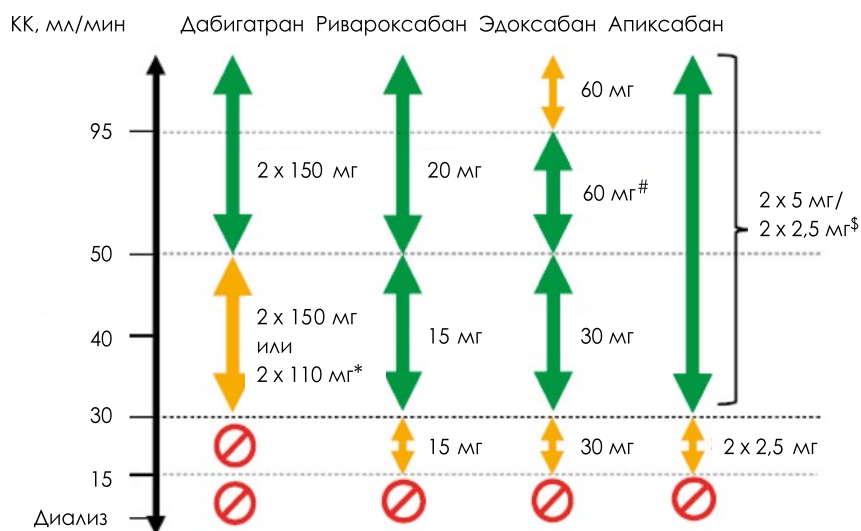


Рисунок 2. Дозирование ППОАК в зависимости от величины клиренса креатинина [29].

Примечания: КК — клиренс креатинина; красный цвет — не рекомендовано; желтый цвет — применять с осторожностью; зеленый цвет — рекомендовано; * — 110 мг x 2 раза в день у больных с высоким риском кровотечения; # — могут применяться другие критерии снижения дозы (вес ≤ 60 кг, сопутствующая терапия мощным ингибитором P-гликопротеина; \$ — 2,5 мг x 2 раза в день только при наличии как минимум 2 из 3 критериев (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин ≥ 133 мкмоль/л).

80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л), ривароксабан 15 мг один раз в день или эдоксабан 30 мг один раз в день. Второй выбор: дабигатран 110 мг два раза в день. Не рекомендованы: дабигатран 150 мг два раза в день, ривароксабан 20 мг один раз в день или эдоксабан 60 мг один раз в день.

Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) — серьезная проблема у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, особенно у лиц пожилого возраста, поскольку риск ЖКК у них выше, чем у молодых людей. Систематические обзоры, РКИ и наблюдательные исследования продемонстрировали увеличение риска большого ЖКК на 25–30 % на фоне терапии ППОАК по сравнению с варфарином. Так, в вышеупомянутом мета-анализе четырех РКИ [15] было показано, что терапия ППОАК ассоциируется с повышением риска большого ЖКК на 25 % (ОР: 1,25; 95 % ДИ: 1,01–1,55; $p = 0,043$).

В исследовании RE-LY [6] лечение дабигатраном 150 мг два раза в день было ассоциировано с повышением риска большого ЖКК на 50 % (ОР: 1,50; 95 % ДИ: 1,19–1,89; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином, а риск ЖКК у получавших дабигатран 110 мг два раза в день оказался сопоставим с таковым варфарина (ОР: 1,10; 95 % ДИ: 0,86–1,41; $p = 0,43$). При этом повышение риска большого ЖКК было характерно только для пожилых пациентов (ОР: 1,79, 95 % ДИ: 1,35–2,37 для пациентов старше 75 лет; ОР: 1,19, 95 % ДИ: 0,87–1,63 для пациентов до 75 лет; p для взаимодействия = 0,06) [11], а также для ЖКК из нижних, но не верхних отделов ЖКТ [11].

Большинство постмаркетинговых исследований подтвердили результаты, полученные в RE-LY. В американском наблюдательном исследовании базы данных Medicare [30] у леченных дабигатраном (объединенный анализ доз 150 и 75 мг) выявили повышение риска большого ЖКК на 28 % по сравнению с варфарином. При этом повышенный риск ЖКК на фоне приема дабигатрана был обнаружен у женщин

старше 75 лет и мужчин старше 85 лет. Анализ базы данных US Veteran's Affairs (объединенный анализ обеих доз дабигатрана) показал повышение частоты большого ЖКК среди пациентов, получавших варфарин и переключившихся на лечение дабигатраном, по сравнению с пациентами, продолжившими прием варфарина [31]. В двух американских популяционных когортных исследованиях [32, 33] было установлено, что риск большого ЖКК на фоне лечения дабигатраном увеличивается в основном у пациентов старше 75 лет. Однако два датских наблюдательных исследования [34, 35] не подтвердили повышения риска большого ЖКК у пациентов, получавших дабигатран. Гонконгское исследование [36] показало, что риск ЖКК на фоне терапии дабигатраном был ниже у пациентов, получавших гастропротекторы.

В исследовании ROCKET AF [7] частота большого ЖКК была выше в группе ривароксабана, чем в группе варфарина (3,2 против 2,2%; $p < 0,001$), однако частота жизнеугрожающих и фатальных ЖКК в этих двух группах оказалась схожей [37]. Риск большого ЖКК в группе ривароксабана был на 61 % выше (ОР: 1,61; 95 % ДИ: 1,30–1,99), чем в группе варфарина. Как и в RE-LY, в ROCKET AF более высокий риск ЖКК на фоне приема ривароксабана был отмечен у больных в возрасте старше 75 лет [11]. Это взаимодействие между возрастом и риском большого ЖКК впоследствии было подтверждено в популяционном когортном исследовании [32]. В отличие от дабигатрана, у пациентов, получавших ривароксабан, частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ была выше, чем из нижних [38]. Однако в двух исследованиях [39, 40] не выявили увеличения риска большого ЖКК у леченных ривароксабаном по сравнению с варфарином.

В отличие от дабигатрана и ривароксабана, апиксабан не повышал риск большого ЖКК. Исследование ARISTOTLE [8] продемонстрировало сопоставимый риск большого ЖКК в группах апиксабана и варфарина (ОР: 0,89; 95 % ДИ: 0,70–1,15; $p = 0,37$).

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [9] риск большого ЖКК оказался на 23 % выше в группе эдоксабана

60 мг (ОР: 1,23; 95 % ДИ: 1,02–1,50; $p = 0,03$) по сравнению с варфарином. При этом риск кровотечения из верхних (ОР: 1,27; 95 % ДИ: 0,99–1,63; $p = 0,06$) и нижних (ОР: 1,20; 95 % ДИ: 0,89–1,61; $p = 0,23$) отделов ЖКТ был сопоставим. Лечение эдоксабаном в дозе 30 мг, напротив, было ассоциировано со снижением риска большого ЖКК на 33 % (ОР: 0,67; 95 % ДИ: 0,53–0,83; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином.

Представляют интерес результаты недавно опубликованного крупного ретроспективного популяционного исследования реальной клинической практики [41], в котором оценили влияние дабигатрана, ривароксабана и апиксабана на риск большого ЖКК. В этом исследовании участвовали пациенты с ФП, которые принимали дабигатран, ривароксабан или апиксабан с октября 2010-го по февраль 2015 года. Особенностью этого исследования является прямой сравнительный анализ ППОАК: дабигатран сравнили с ривароксабаном ($n = 31\,574$) и апиксабаном ($n = 13\,084$), ривароксабан сравнили с апиксабаном ($n = 13\,130$). Среди всех пациентов в группе ривароксабана риск большого ЖКК был выше на 20 % (ОР: 1,20; 95 % ДИ: 1,00–1,45), чем в группе дабигатрана. В группе апиксабана риск большого ЖКК был ниже на 61 % при сравнении с дабигатраном (ОР: 0,39; 95 % ДИ: 0,27–0,58; $p < 0,001$) и на 67 % — при сравнении ривароксабаном (ОР: 0,33; 95 % ДИ: 0,22–0,49; $p < 0,001$). В подгруппе пациентов старше 75 лет у принимавших ривароксабан риск большого ЖКК был практически таким же, как и у получавших дабигатран (ОР: 1,06; 95 % ДИ: 0,84–1,34), а в группе апиксабана риск большого ЖКК был ниже на 55 % (ОР: 0,45; 95 % ДИ: 0,25–0,71) при сравнении с дабигатраном и на 61 % (ОР: 0,39; 95 % ДИ: 0,25–0,61) при сравнении с ривароксабаном. Таким образом, это исследование показало, что апиксабан имеет наиболее благоприятный профиль безопасности в отношении риска большого ЖКК, а ривароксабан — наименее благоприятный как среди всех больных, так и в подгруппе пожилых пациентов.

В соответствии с согласительными рекомендациями экспертов ЕКО по выбору перорального антикоагу-

Таблица 3
Классификация лекарственных препаратов в соответствии с критериями FORTA [44]

Класс FORTA	Характеристика
Класс A (A-absolutely)	Обязательный (рекомендуемый) препарат Четкое преимущество при определении соотношения эффективности и безопасности является доказанным у пожилых пациентов при данном показании
Класс B (B-beneficial)	Препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности
Класс C (C-areful)	Препараты с сомнительным профилем эффективности и безопасности Следует избегать их назначения (или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств) из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов Рассмотреть или найти альтернативу
Класс D (D-on't)	Препараты, назначения которых пожилым пациентам следует избегать В первую очередь исключать из листа назначений Рассмотреть или найти альтернативу

лянта у отдельных групп пациентов с неклапанной ФП [17], у пациентов с высоким риском ЖКК препаратами первого выбора могут быть апиксабан 5 мг два раза в день или дабигатран 110 мг два раза в день. Второй выбор: дабигатран 150 мг два раза в день, ривароксабан 20 мг один раз в день или эдоксабан 60 мг один раз в день.

Система FORTA

Пожилым возрасту характеризуется рядом особенностей, таких как возрастные изменения в системе гемостаза, снижение функции печени и почек, высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, когнитивные нарушения, частые падения, высокий риск падений, синдром старческой астении или «хрупкости», низкая приверженность лечению, полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия, сенсорный дефицит и т.д. Все эти особенности оказывают существенное влияние как на эффективность, так и (в большей степени) безопасность лечения, однако никак не учтены в действующих рекомендациях, в связи с чем профессиональные медицинские сообщества многих стран в последнее время стали разрабатывать стратегии оптимального назначения лекарств пожилым пациентам. Так, в 2008 году в Германии была предложена система FORTA (Fit-for-The-Aged), которая основывается на принципах доказательной медицины с учетом данных реальной клинической практики и предлагает определенные принципы лекарственной терапии в зависимости от возраста пациентов. Цель системы FORTA — индивидуализация лечения на осно-

Таблица 4
Класс FORTA для пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП [45]

Препарат	Класс FORTA
Аценокумарол	C
Флюиндион	C
Фенпрокумон	C
Варфарин	B
Дабигатран (низкая доза)	B
Дабигатран (высокая доза)	B
Эдоксабан (высокая доза)	(A) B
Ривароксабан	B
Апиксабан	A

вании клинических характеристик больного с учетом возможных ошибок (пропуск приема препарата и т.д.) при использовании лекарственных средств, наиболее часто назначаемых пожилым пациентам [42, 43]. В зависимости от того, насколько тот или иной препарат подходит для использования в пожилом возрасте, выделяют четыре класса FORTA (табл. 3) [44].

В 2016 году в список препаратов, часто назначаемых пожилым пациентам, были внесены пероральные антикоагулянты. Ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у лиц пожилого возраста, представлены в консенсусном документе OAC-FORTA 2016 [45]:

- целесообразность назначения антикоагулянтов для длительного лечения ФП в пожилом возрасте до сих пор не определена;
- используя структурированный всесторонний литературный поиск и метод Дельфи (Delphi), междисциплинарная группа экспертов

оценила возможность применения пероральных антикоагулянтов для длительного лечения ФП у пожилых пациентов в отношении эффективности, переносимости и безопасности;

- у пожилых людей ППОАК и варфарин считают полезными или очень полезными, тогда как «старые» АВК следует использовать с осторожностью в связи с отсутствием доказательной базы;
- доказательная база для применения антикоагулянтов у пожилых людей в отношении гериатрических синдромов очень ограничена.

Рассмотрев доступные данные по эффективности и безопасности восьми пероральных антикоагулянтов, использующихся в Европе, междисциплинарный совет из 10 экспертов утвердил документ, в котором присвоил каждому из препаратов соответствующий класс FORTA (табл. 4). Три «старых» антагониста витамина К (фенпрокумон, флюиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C. По мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин и все ППОАК были классифицированы как полезные (класс FORTA-B) или очень полезные (класс FORTA-A) для пожилых пациентов. Совет из 10 экспертов единогласно признал, что апиксабан имеет наилучший профиль безопасности среди всех ППОАК. Мнения экспертов в отношении высокой дозы эдоксабана первоначально разделились: пять экспертов присвоили эдоксабану класс FORTA-A и другие пять — FORTA-B. Однако при

Таблица 5
Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином
и другими ППОАК у пожилых пациентов с неклапанной ФП [46]

	Апиксабан против варфарина		Апиксабан против дабигатрана		Апиксабан против ривароксабана	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Инсульт и (или) системные эмболии						
Любое событие	0,65 (0,51–0,63)	< 0,001	0,78 (0,51–1,21)	0,27	0,72 (0,55–0,93)	0,003
Ишемический инсульт	0,63 (0,48–0,83)	< 0,001	0,77 (0,46–1,29)	0,32	0,67 (0,49–0,92)	0,012
Геморрагический инсульт	0,66 (0,39–1,12)	0,13	1,10 (0,43–2,85)	0,84	0,87 (0,50–1,53)	0,630
СЭ	1,31 (0,46–3,80)	0,62	0,50 (0,09–2,70)	0,42	1,19 (0,36–3,94)	0,780
Большое кровотечение						
Любое событие	0,53 (0,45–0,63)	< 0,001	0,82 (0,59–1,14)	0,23	0,49 (0,41–0,59)	< 0,001
Внутричерепное кровоизлияние	0,71 (0,43–1,17)	0,18	0,98 (0,39–2,45)	0,97	0,99 (0,58–1,69)	0,960
ЖКК	0,53 (0,42–0,66)	< 0,001	0,68 (0,44–1,04)	0,08	0,43 (0,33–0,54)	< 0,001
Другое	0,48 (0,37–0,62)	< 0,001	0,84 (0,48–1,45)	0,52	0,51 (0,38–0,68)	< 0,001

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; СЭ — системные эмболии; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.

повторном голосовании голоса распределились уже по-другому: четыре эксперта отнесли эдоксабан к классу FORTA-A и шесть — FORTA-B. При этом эксперты отмечают, что между классами FORTA-A и FORTA-B нет строгих различий по преимуществам и недостаткам препаратов.

Исследования реальной клинической практики подтвердили эффективность и безопасность апиксабана у пожилых людей. Результаты одной из таких работ были опубликованы в 2017 году [46]. В этом ретроспективном наблюдательном когортном исследовании участвовали 35 857 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет. Доля пациентов, принимавших варфарин, составила 39,2%, апиксабан — 23%, дабигатран — 6,9%, ривароксабан — 30,9%. Апиксабан сравнили с дабигатраном ($n = 4654$), ривароксабаном ($n = 13620$) и варфарином ($n = 14214$), для чего каждому пациенту, получавшему апиксабан, была подобрана соответствующая пара из других групп, полностью сопоставимая по основным клиническим характеристикам. По сравнению с варфарином лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта и (или) СЭ на 35%, ишемического инсульта — на 37%, любого большого кровотечения — на 47%, большого ЖКК — на 47%, другого (кроме ЖКК и внутричерепного) большого кровотечения — на 52% (табл. 5). По сравнению с ривароксабаном лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта и (или) СЭ на 28%, ишемического инсульта — на 33%, любого

большого кровотечения — на 51%, большого ЖКК — на 57%, другого большого кровотечения — на 49% (табл. 5). Эффективность и безопасность апиксабана и дабигатрана оказались сопоставимы, но в группе апиксабана была выявлена тенденция к снижению риска большого ЖКК (табл. 5).

В другом крупном ретроспективном исследовании реальной клинической практики [47], результаты которого также были опубликованы в 2017 году, проанализировали 913 165 медицинских карт пациентов с ФП, получавших апиксабан или варфарин, среди которых выбрали 76 940 карт, соответствующих критериям включения. Сформировали две группы пациентов, сопоставимых по всем исследуемым параметрам, с равным количеством участников в каждой группе ($n = 38470$). Среди всех пациентов риск инсульта и (или) СЭ в группе апиксабана был ниже на 33% (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,59–0,76; $p < 0,001$), риск геморрагического инсульта — ниже на 30% (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,50–0,99; $p = 0,041$), чем в группе варфарина. В подгруппе пациентов старше 75 лет получили похожие результаты: в группе апиксабана риск инсульта и (или) СЭ был ниже на 38% (ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,52–0,73), риск большого кровотечения — на 35% (ОР: 0,65; 95% ДИ: 0,57–0,73). Таким образом, исследования реальной клинической практики подтвердили данные об эффективности и безопасности апиксабана, полученные в РКИ, в том числе и у пожилых пациентов.

Заключение

Лечение пожилых пациентов с ФП зачастую представляет собой непростую задачу из-за высокого риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также целого ряда особенностей, свойственных пожилому возрасту, которые могут оказывать влияние как на эффективность, так и безопасность антикоагулянтной терапии. Несмотря на то что у пожилых пациентов риск инсульта преобладает над риском кровотечения, в связи с чем для длительного лечения важно подобрать антикоагулянт с доказанной высокой эффективностью в отношении профилактики инсульта и (или) СЭ, вопросам безопасности лечения следует уделять не меньшее внимание. В настоящее время в нашей стране в арсенале врача имеются четыре пероральных антикоагулянта: варфарин, дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Исследования показали, что все они обладают достаточной эффективностью и приемлемой безопасностью, однако складывается впечатление, что у пожилых пациентов апиксабан все же является более безопасным препаратом и при сопоставимой эффективности может иметь преимущества перед другими ППОАК, особенно при нарушении функции почек и высоком риске ЖКК.

Список литературы

1. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285 (18): 2370–2375.

2. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110 (9): 1042–1046.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): e28–e292.
4. Hylek E.M., D'Antonio J., Evans-Molina C. et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37 (4): 1075–1080.
5. Mant J., Hobbs F., Fletcher K. et al., on Behalf of the BAFTA Investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
6. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–1151.
7. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–891.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–992.
9. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093–2104.
10. Turagam M.K., Velagapudi P., Flaker G.C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1431–1444.
11. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in 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). *Circulation* 2014; 130 (2): 138–146.
12. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (28): 1864–1872.
13. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9855): 1749–1758.
14. Toda Kato E., Giugliano R.P., Ruff C.T. et al. Abstract 16612: Efficacy and Safety of Edoxaban for the Management of Elderly Patients With Atrial Fibrillation: Engage AF-TIMI 48. *Circulation* 2014; 130: A16612.
15. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383 (9921): 955–962.
16. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806–817.
17. Deiner H.-C., Aisenberg J., Ansell J. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 860–868.
18. Reinecke H., Brand E., Mesters R. et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705–711.
19. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F. et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 912–921.
20. Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use [prescribing information] Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2015.
21. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Gao P. et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21 (6): 429–435.
22. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. 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): 2387–2394.
23. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2821–2830.
24. US Food and Drug Administration. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) FDA; 2014. [Accessed July 20, 2015]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420704.pdf>.
25. Chan K.E., Edelman E.R., Wenger J.B. et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972–979.
26. Shah M., Avgil Tsadok M., Jackevicius C.A. et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129: 1196–1203.
27. Eliquis® (apixaban) tablets for oral use [prescribing information] Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2012.
28. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893–2962.
29. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018 Mar 17. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
30. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–164.
31. Vaughan Sarrazin M.S., Jones M., Mazur A. et al. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med* 2014; 127: 1179–1185.
32. Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C. et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
33. Chang H.Y., Zhou M., Tang W. et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1585.
34. Larsen T.B., Gorst-Rasmussen A., Rasmussen L.H. et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127: 650–656.
35. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264–2273.
36. Chan E.W., Lau W.C., Leung W.K. et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015; 149: 586–595.
37. Goodman S.G., Wojdyla D.M., Piccini J.P. et al., Investigators RA. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 891–900.
38. Piccini J.P., Garg J., Patel M.R. et al., Investigators RA. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1873–1880.
39. Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N. et al., J-ROCKET AF Study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation — the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012; 76: 2104–2111.
40. Laliberte F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1317–1325.
41. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X. et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1014–1022.
42. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2289–2291.
43. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 560–561.
44. Kuhn-Thiel A.M., Weis C., Wehling M. FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit for the Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31 (2): 131–140.
45. Wehling M., Collins R., Gil V.M. et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017; 34 (7): 499–507.
46. Deitelzweig S., Luo X., Gupta K. et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients Current Medical Research and Opinion 2017; 33 (10): 1745–1754.
47. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A. et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in «real-world» clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1072–1082.

Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер».

В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от мнения компании «Пфайзер».



Клиническая эффективность и безопасность применения многокомпонентной антигипертензивной таблетки (фокус на Гипотэф: обоснование и доказательная база)

А. Г. Евдокимова, д.м.н., проф.

Е. В. Коваленко, к.м.н., доцент

В. В. Евдокимов, к.м.н., доцент

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Clinical efficacy and safety of multicomponent antihypertensive tablet use (focus on Gipotef: rationale and evidence base)

A. E. Evdokimova, E. K. Kovalenko, V. V. Evdokimov

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

В статье обсуждаются возможность и доказательная база применения в фиксированных дозах отечественного комбинированного антигипертензивного препарата Гипотэф, состоящего из эналаприла (5 мг), индапамида (0,75 мг), метопролола тартрата (25 мг) и винпоцетина (2,5 мг). По механизму своего действия Гипотэф влияет на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии и оказывает дополнительное церебропротективное действие.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, Гипотэф.

Summary

The article discusses the possibility and the evidence base for the use at a fixed dose of a domestic combined antihypertensive drug Gipotef, consisting of enalapril (5 mg), indapamide (0.75 mg), metoprolol tartrate (25 mg) and vinpocetine (2.5 mg). According to the mechanism of its action, Gipotef affects various links in the pathogenesis of arterial hypertension and has an additional cerebroprotective effect.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, Gipotef.

Эффективное лечение больных с артериальной гипертензией (АГ) остается не до конца решенной проблемой. Терапевтическая стратегия у данной категории больных включает выявление и коррекцию факторов риска, и назначение адекватной антигипертензивной терапии, направленной на сокращение сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за счет достижения целевых уровней артериального давления (АД) и органопротекции. Как правило, эффективность комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) выше монотерапии. Это нашло свое отражение в результатах крупного мета-анализа, проведенного в 2009 году на основании данных 42 исследований [1]. Согласно данным отечественного исследования Пифагор III, около 70 % врачей отдают предпочтение для лечения больных с АГ комбинированной терапии [2]. Использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами активных компонентов позволило не только достигать целевые значения АД, но и увеличить приверженность пациента к проводимой терапии. Это связано, во-первых, со значимыми антигипертензивными и органопротективными эффектами, во-вторых, с уменьшением количества принимаемых препаратов, уменьшением побочных эффектов из-за снижения доз отдельных составляющих и, что немаловажно, с сокращением стоимости лечения. При-

менение комбинированной терапии позволяет достигать быстрее целевых значений АД, а это, в свою очередь, согласно результатам исследования VALUE с участием более 15 тысяч пациентов, достоверно снижает частоту кардиальных осложнений у пациентов с АГ и высоким риском ССО [3]. Отсутствие эффекта от стартовой монотерапии с последующим увеличением дозы или сменой антигипертензивного препарата может повлиять на приверженность пациента к лечению. Исходное назначение комбинации антигипертензивных препаратов повышает вероятность успешного лечения. На сегодняшний день существенную доказательную базу имеют рациональные комбинации антигипертензивных препаратов, к которым относятся лекарственные средства с взаимодополняющим действием и нивелирующие побочные эффекты друг друга. Одна из оптимальных комбинаций трех антигипертензивных препаратов включает ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) в сочетании с диуретиком и бета-адреноблокатором (БАБ). Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ от 2013 года предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям препаратов в одной таблетке [4].

На отечественном фармацевтическом рынке появился новый антигипертензивный препарат Гипотэф (ОАО «Синтез»), представляющий собой фиксированную

низкодозовую комбинацию индапамида 0,75 мг, эналаприла 5 мг, метопролола тартрата 25 мг и винпоцетина 2,5 мг. Все составляющие представленного соединения по механизму действия влияют на различные звенья патогенеза АГ. Отличительной особенностью Гипотэфа является наличие в его составе винпоцетина с дополнительными церебропротективными свойствами.

Обоснование включения указанных четырех лекарственных средств в состав препарата Гипотэф

1. И-АПФ относятся к одной из основных групп препаратов, рекомендованных при АГ. Снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит не только к должному регрессу АД, но и способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка, улучшению эндотелиальной функции, способствует замедлению темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и экскреции альбумина, благоприятно влияет на показатели липидного обмена, углеводного обмена, уменьшая инсулинорезистентность. Дополнительные положительные эффекты связаны с увеличением концентрации брадикинина и оксида азота на фоне приема и-АПФ. Это приводит к релаксации сосудов и увеличивает высвобождение эндотелийзависимого релаксирующего фактора, простагландина E₂ и простациклина, предсердного натрийуретического пептида, тканевого активатора фибриногена [5]. ИАПФ эналаприл уже много лет применяется в клинической практике: препарат был синтезирован в 1980 году. В связи с этим эналаприл имеет обширную доказательную базу при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). В исследовании ANBP 2 с участием более 6 тысяч пациентов эналаприл показал сопоставимый с диуретиком антигипертензивный эффект. Однако в группе и-АПФ по сравнению с группой диуретика частота развития любых ССЗ у мужчин была достоверно ниже на 17% ($p = 0,02$), также отмечалось достоверное снижение частоты развития первых ССЗ на 17% ($p = 0,02$) [6]. В исследовании TOMSH эффективность эналаприла не отличалась от действия тиазидоподобного диуретика хлорталидона и ББ ацебуталола [7]. Лечение эналаприлом оказалось более эффективным в отношении профилактики смертельного и несмертельного инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом второго типа по сравнению с антагонистом кальция нисолдипином (ABCD) [8]. Терапия эналаприлом способствует не только эффективному снижению АД (HANE, SLIP [9, 10]), но и оказывает значимые кардиопротективное (CATCH, PRESERVE) [11, 12] и нефропротективное действия [8]. Кроме этого, длительный прием препарата улучшает прогноз жизни больных АГ (TOMSH, STOP-Hypertension 2) [7, 13]. Применение эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью снижает показатели общей смертности, уменьшает клинические проявления, частоту госпитализаций и способствует уменьшению смертности от осложнений ССЗ (CONSENSUS, SOLVD-prevention, SOLVD-treatment) [14, 15, 16].

2. Индапамид — производное хлорбензамида, по фармакологическим свойствам он близок к тиазидоподобным диуретикам. Препарату свойственны умеренные салуретическое и диуретическое действия за счет блокады реабсорбции ионов натрия, хлора, водорода и в меньшей степени ионов калия в проксимальных канальцах и кортикальном сегменте дистальных канальцев почек. Препарат был синтезирован в 1974 году. С тех пор результаты многочисленных исследований с участием пациентов разных возрастных групп с АГ, АГ и сахарным диабетом, метаболическим синдромом (NESTOR, PATS, LIVE, HYVET, PROGRESS, ADVANCE, PICXEL, PREMIER, МИНОТАВР, АРГУС, ЭПИГРАФ) доказали значимую антигипертензивную активность индапамида как в монотерапии, так и в комбинации [17–27]. Препарат не только снижает тонус гладкой мускулатуры артерий и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление за счет селективной блокады «медленных» кальциевых каналов, но и обладает вазодилатирующим эффектом, стимулируя синтез простагландина E₂ в почках и простациклина в эндотелии и подавляя синтез эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора. Индапамид в отличие от других тиазидных диуретиков не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, что немаловажно у больных с метаболическими нарушениями и с сопутствующим сахарным диабетом.

Результаты исследования ПИФАГОР III продемонстрировали широкую популярность индапамида у практикующих врачей. Более 60% пациентов, которым рекомендованы диуретики, получают индапамид [2].

Комбинация и-АПФ и диуретиков является рациональной и патогенетически обоснованной при лечении АГ. И-АПФ влияют на систему регуляции АД через блокаду образования ангиотензина II, устраняют патологическую вазоконстрикцию, подавляют клеточный рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, ослабляют симпатическую активацию, уменьшают задержку натрия и воды. С другой стороны, прием диуретиков неизбежно приводит к возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанной с активацией РААС. Поэтому комбинированное назначение и-АПФ и диуретиков снижает негативные проявления монотерапии данных лекарственных средств, повышая эффективность лечения и способствуя росту приверженности пациента к проводимому лечению. Сочетанное использование и-АПФ и диуретиков оказывает аддитивное антигипертензивное действие при меньших дозах обоих препаратов, что снижает вероятность развития нежелательных побочных эффектов [28]. Применение данной комбинации позволяет достигать целевого уровня АД более чем у 80% больных АГ. Результаты многочисленных исследований подтвердили не только высокое антигипертензивное действие, но и органопротективные эффекты этого сочетания лекарственных средств [17, 29–31].

3. Добавление в Гипотэф БАБ метопролола тартрата патогенетически обосновано и придает данной комбинации дополнительные свойства. Значимую роль в патогенезе АГ отводится активации симпатико-адреналовой системы (САС). Метопролола тартрат снижает АД за счет уменьшения сердечного выброса, периферических симпатических влияний и образования ренина, угнетения центральной нервной системы и активности РААС, восстановления чувствительности барорецепторов дуги аорты. Препарат обладает антиангинальным и антиаритмическим эффектами. Метопролола тартрат в отличие от неселективных БАБ в меньшей степени влияет на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, высвобождение инсулина, углеводный и липидный обмен [32, 33]. Препарат обладает не только высокой антигипертензивной активностью, но и влияет на прогноз больных с АГ. Так, согласно результатам исследования МАРНУ, метопролола тартрат по сравнению с терапией диуретиками достоверно снижал показатели общей смертности, смертности от ишемической болезни сердца и уменьшал частоту развития инсультов [34]. Доказана эффективность метопролола тартрата при лечении не только АГ, но и различных форм ишемической болезни сердца и нарушений ритма сердца [35–37].

4. АГ относится к одному из главных факторов развития сосудистой мозговой недостаточности. Стойкое повышение АД приводит к первичным деструктивным изменениям в церебральных сосудах. Происходит плазматическое пропитывание сосудистой стенки с набуханием и гомогенизацией субэндотелиального слоя и его утолщением. В результате массивных плазморрагий стенка сосудов головного мозга набухает, что приводит к сужению их просвета с последующим развитием малых глубинных инфарктов или зон неполного некроза ткани мозга. При АГ патологический процесс затрагивает мелкие ветви сосудистой системы. Результаты многочисленных исследований показывают, что АГ относится к независимым факторам риска формирования когнитивных нарушений с возможным дальнейшим прогрессированием до сосудистой деменции [38]. Поэтому терапия больных АГ с гипертонической энцефалопатией должна включать не только адекватную антигипертензивную терапию, но и препараты с нейропротективными свойствами. В связи с этим включение винпоцетина в состав Гипотэфа придает препарату дополнительные нейропротективные свойства и отличает его от имеющихся фиксированных антигипертензивных комбинаций. Винпоцетин применяется для лечения нарушений мозгового кровообращения с 1975 года. Метаболические эффекты препарата осуществляются посредством селективной блокады Ca^{2+} -зависимой фосфодиэстеразы, повышения уровней аденозинмонофосфата (АМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) и соотношения АТФ/АМФ в тканях головного мозга; усиления обмена дофамина и норадреналина; увеличения потребления глюкозы

и кислорода тканями мозга, перевода процесса распада глюкозы на энергетически более экономный аэробный путь. Наряду с этим винпоцетин повышает деформируемость эритроцитов и тормозит агрегацию тромбоцитов. Препарат увеличивает церебральный кровоток в ишемизированных участках мозга с низкой перфузией, снижая резистентность сосудов головного мозга без существенного изменения показателей системного кровообращения и развития эффекта «обкрадывания» [39, 40]. Особое внимание заслуживают результаты экспериментальной работы по изучению эффективности применения комбинированного антигипертензивного препарата, содержащего атенолол, эналаприл и индапамид в сравнении с комбинированным препаратом содержащим также винпоцетин у 120 крыс — самцов линии Wistar. Курсовая терапия в комбинации с нейропротектором оказалась более эффективна у животных с АГ, отягощенной острой ишемией головного мозга, чем терапия без винпоцетина: наблюдалось значимое угнетение гипергликемии и лактат-ацидоза, усиление метаболизма пирувата, нормализация кислотно-щелочного равновесия. Включение винпоцетина в состав комбинированной антигипертензивной терапии приводило не только к снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и компенсации pO_2 в мозговой ткани у животных с АГ и осложненной АГ, но и увеличивало выживаемость животных при тотальной ишемии мозга [41]. Эффективность включения винпоцетина в состав комплексной АГТ продемонстрирована в ряде клинических исследований. Так, в сравнительном исследовании двух режимов лечения (только гипотензивная терапия лизиноприлом и сочетание его с винпоцетином) на клинические проявления и церебральную гемодинамику у больных с АГ и гипертонической энцефалопатией первой степени показано, что на фоне комбинированной терапии наблюдалось достоверно более значимое (двукратное) улучшение показателей церебральной гемодинамики [42]. Поэтому введение винпоцетина в состав Гипотэфа определяет нейропротективное свойство препарата, расширяя показания для его назначения в клинической практике.

Несмотря на относительно недавнее появление Гипотэфа на фармацевтическом рынке, уже имеется достаточная доказательная база эффективности уникальной комбинации. Оценка антигипертензивной эффективности и переносимости Гипотэфа была проведена в 2012 году в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании с участием 120 пациентов с АГ 1–2-й степеней тяжести [28]. Средний возраст пациентов составил $56,3 \pm 6,42$ года, из них 84 женщины и 36 мужчин. В исследовании сравнивалось антигипертензивное действие фиксированной низкодозовой комбинации в составе Гипотэфа (метопролола 25 мг + эналаприла 5 мг + индапамида 0,75 мг + винпоцетина 2,5 мг) с увеличенной дозой монотерапии метопролол тартрата 50 мг или эналаприла 20 мг в сутки. Период наблюдения составил 12 недель. Первичной конечной точкой исследования было достижение целевого уровня АД.

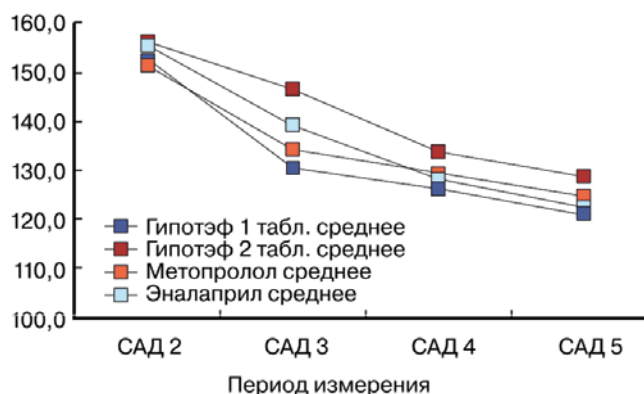


Рисунок 1. Динамика средних значений систолического артериального давления по визитам за время наблюдения.

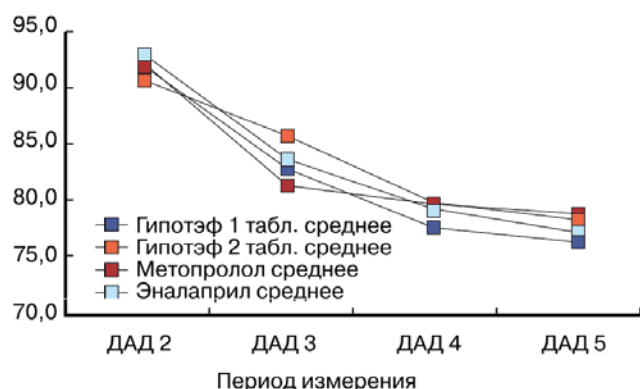


Рисунок 2. Динамика средних значений диастолического артериального давления за время наблюдения.

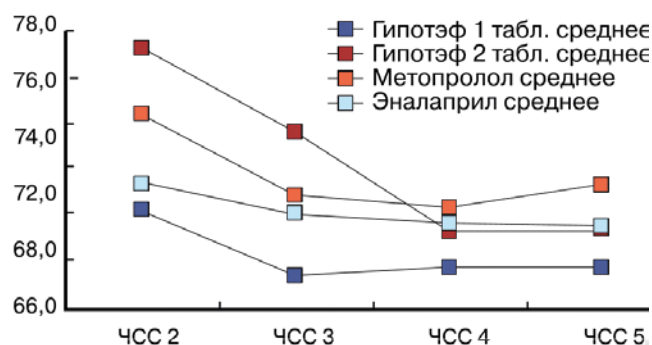


Рисунок 3. Динамика средней ЧСС в группах наблюдения.

Пациенты всех групп наблюдения исходно по основным показателям (демографическим, уровню АД, частоте сердечных сокращений и результатам лабораторных анализов) статистически значимо не отличались между собой, что позволило сравнивать их в дальнейшем. При отсутствии достижения целевого уровня АД через три недели лечения пациентам первой группы «Гипотэф» увеличивали дозу препарата Гипотэф до двух таблеток в сутки (добавляли вечерний прием), а больным второй и третьей групп к лечению эналаприлом / метопрололом добавляли 2,5 мг индапамида. Проводимая терапия

способствовала плавному снижению систолического АД (САД) во всех группах наблюдения. Динамика была более выраженной в группе приема одной таблетки Гипотэфа и группе эналаприла 20 мг в сутки на 31,3 и 33,1 мм рт. ст. соответственно. Уровень снижения диастолического АД (ДАД) было сопоставимо в группах наблюдения и составило: 16,0 мм рт. ст. в группе «Гипотэф» (одна таблетка); 12,5 мм рт. ст. в группе «Гипотэф» (две таблетки); 13,3 мм рт. ст. в группе метопролола и 16,0 мм рт. ст. в группе эналаприла. Динамика САД и ДАД по визитам и на этапе окончания исследования представлена на рис. 1, 2.

Во всех группах наблюдение отмечалось снижение частота сердечных сокращений (ЧСС). Однако наиболее значимой динамика этого показателя была у пациентов группы «Гипотэф» (две таблетки) — на 8 уд./мин. по сравнению с изменением ЧСС в других группах: на 1,8 уд./мин. в группе эналаприла, на 2,6 уд./мин. — в группе «Гипотэф» (одна таблетка) и на 3,2 уд./мин. в группе метопролола. Динамика ЧСС за весь период наблюдения представлена на рис. 3.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Оценивались средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь; временной гипертонический индекс, суточный индекс и показатели вариабельности АД. На фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах наблюдения достоверно снизились цифры как дневных, так и ночных САД и ДАД. Межгрупповых значимых различий выявлено не было. Частота достижения целевого уровня среднесуточного САД составила: в группе «Гипотэф-1» — 61,5%; в группе «Гипотэф-2» — 71,4%; в группе метопролола — 76,9%; в группе эналаприла — 73,7%; а частота достижения целевого уровня среднесуточного ДАД составила: 69,2% у пациентов группы «Гипотэф-1»; 78,6% у пациентов группы «Гипотэф-2»; 82,1% у пациентов группы метопролола; 63,2% у пациентов группы эналаприла. Исходно повышенный временной гипертонический индекс через 12 недель лечения нормализовался у пациентов всех изучаемых групп как в дневные, так и в ночные часы. Установлено, что повышенная вариабельность АД является независимым предиктором поражения органов-мишеней и связана с атеросклерозом сонных артерий, массой миокарда левого желудочка, процессами ремоделирования левого желудочка, уровнем креатинина сыворотки, тяжестью ретинопатии. В данном исследовании к завершению наблюдения отмечалась тенденция к уменьшению показателя вариабельности САД у пациентов всех исследуемых групп и в дневные, и в ночные часы и вариабельности ДАД в ночные часы. Динамика показателей вариабельности АД у пациентов групп эналаприла и Гипотэфа-2 происходила в пределах нормальных значений и была незначимой. Исходно средняя степень ночного снижения (СНС) САД/ДАД в группах наблюдения составила: $7,1 \pm 1,6$ / $12,5 \pm 2,0$ мм рт. ст. — Гипотэф-1; $9,3 \pm 2,4$ / $13,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. — Гипотэф-2; $9,1 \pm 1,1$ / $13,4 \pm 1,4$ мм рт. ст. — метопролол; $8,1 \pm$

1,4 / $12,2 \pm 1,2$ мм рт. ст. — эналаприл. Курсовой прием препаратов в группах наблюдения способствовал равномерному снижению АД в течение суток, что существенно не отразилось на динамике суточного ритма АД. При индивидуальном анализе СНС оказалось, что общее количество дипперов увеличилось на 10 человек. Оценка безопасности приема изучаемых схем показала, что из 117 пациентов, завершивших исследование, у 8 (6,8 %) пациентов было отмечено появление нежелательных явлений (НЯ): у 2 (1,7 %) — не связанных с исследуемой терапией, у 6 (5,1 %) — связанных. В группах «Гипотэф-1» и «метопролол» — по 1 (0,85 %) НЯ; в группе «Гипотэф-2» — 2 (1,7 %) НЯ; в группе «эналаприл» — 4 (3,4 %) НЯ. За время наблюдения не было зафиксировано ни одного случая серьезного НЯ. Гипотэф характеризовался хорошей переносимостью, сопоставимой с терапией групп сравнения. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточной антигипертензивной активности препарата Гипотэф, схожей с 20 мг в сутки эналаприла и 50 мг в сутки метопролола тартрата ($\pm$ индапамид 2,5 мг в сутки). Гипотэф оказывал равномерный, длительный антигипертензивный эффект с достижением целевых цифр АД без использования максимальных доз препаратов.

Многокомпонентность препарата с воздействием на разные звенья патогенеза АГ и органы-мишени определяет органопротективные свойства Гипотэфа. Подтверждают это результаты опубликованного в 2017 году исследования ФОРСАЖ (Влияние ранней Фармакологической Органопротекции на Развитие осложнений Артериальной гипертензии в условиях низкой приверженности к лечению) [43]. В исследование были включены 140 пациентов. Продолжительность наблюдения составила один год. Все больные были разделены на две группы: первая группа принимала Гипотэф одну или две таблетки в сутки; вторая группа получала различные комбинации полноразовых гипотензивных препаратов (и-АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА) + диуретик; и-АПФ или БРА + антагонист кальция (АК); и-АПФ или БРА + ББ). Гипотэф оказывал значимый плавный гипотензивный эффект, сопоставимый с действием наиболее часто применяемых комбинаций антигипертензивных препаратов. Прием Гипотэфа сопровождался существенным снижением ЧСС на 13,5 %, ($p < 0,05$). Различия в динамике показателя между наблюдаемыми группами носило достоверный характер и составило 7,2 % ($p < 0,05$). На фоне проводимой комбинированной терапии во всех группах наблюдения отмечалась положительная тенденция в динамике массы миокарда левого желудочка и фракции выброса левого желудочка. При этом Гипотэф показал сопоставимый результат с хорошо изученными комбинациями антигипертензивных препаратов, что подтверждает кардиопротективные свойства данной фиксированной низкодозовой комбинации. Ангио- и церебропротективные действия Гипотэфа отразились в существенном уменьшении индекса САВИ на 22,1 % ($p <$

0,05) и комплекса интима-медиа на 14,2 %. Важно, что разница в динамике снижения сердечно-сосудистого индекса была достоверной между группами и составила 6,8 % ($p < 0,05$). Это выделяет препарат и определяет дополнительные показания к назначению у больных с АГ и наличием проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. В исследовании также была проведена оценка приверженности пациента к терапии. Через год в группе Гипотэфа отказались от приема препарата 15 больных (21,4 %); во второй группе — 19 пациентов (27,1 %). Приверженность к приему Гипотэфа оказалась достоверно выше среди других антигипертензивных комбинаций в группе сравнения на 11,8 % ($p < 0,05$). На основании емкой доказательной базы эффективности применения отдельных препаратов, входящих в состав Гипотэфа, и результатов представленных исследований с участием фиксированной низкодозовой комбинации эналаприла, индапамида, метопролола тартрата и винпоцетина можно заключить, что Гипотэф имеет не только высокую гипотензивную активность, но и обладает органопротективными свойствами, способствующими уменьшению поражения органов-мишеней при АГ и снижению риска развития ССО. Препарат может быть рекомендован в качестве терапии первой линии не только у больных с АГ 1–2-й степеней без сопутствующей патологии, но и у коморбидных пациентов АГ 1–2-й степеней с наличием ишемической болезни сердца, проявлений сердечной недостаточности и дисциркуляторной энцефалопатии. Высокой эффективности препарата дополнительно будут способствовать удобный режим приема Гипотэфа 1–2 таблетки в сутки за счет повышения комплаенса и низкий риск развития нежелательных побочных эффектов.

Список литературы

1. Wald D. S. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11.000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290.
2. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III // *Качественная клиническая практика*. 2010. № 1. С. 54–60.
3. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации Российской медицинской ассоциации по артериальной гипертензии 2013 г. *Кардиологический вестник*. 2015; 1: 3–30.
5. Евдокимова А. Г. Особенности применения эналаприла (Берлипри®) у больных с артериальной гипертензией. *Трудный пациент*. 2008; 10: 5–13.
6. Wing L. M., Reid C. M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // *N Engl J Med*. 2003; 348: 583–592.
7. Liebson P. R., Grandits G. A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995 Feb 1; 91 (3): 698–706.

8. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998 Mar 5; 338: 645–52.
9. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T., Albert N.M., Gheorghade M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., Sun J.L., Yancy C.W., Young J.B.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50 (8): 768–77.
10. Libretti A., Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP study. *Drugs*. 1993; 46 (Suppl. 2): –23.
11. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on LVH in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
12. Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G., Richards A.M., Frampton C.M., Nicholls M.G., Ikram H. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the PRACTICAL study). *Am. J. Cardiol*. 1994; 73 (16): 1180–6.
13. Lindholm L.H., Hansson L. Swedish trial in old patients with hypertension 2 (STOP-Hypertension 2). *Blood Press*. 1996; 5: 300–4.
14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4; 316 (23): 1429–35.
15. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1; 325 (5): 293–302.
16. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3; 327 (10): 685–91.
17. Marre M., Puig J.G., 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: 1613–1622.
18. PATS Collaborating Group // *Med. J. (Engl.)*. — 1995. — 108 (9). — 710–7.
19. Gosse P., Sheridan D.J., 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: 1. 465–75.
20. Feigin V., Ratnasabapathy Y., Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? // *J. Neurol. Sci*. 2005; 229230: 1515.
21. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based bloodpressurelowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. 2001; 358: 10331041.
22. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007; 370: 829840.
23. Dahlöf B., Gosse P., Guéret P., Dubourg O., de Simone G., Schmieder R., Karpov Y., García-Puig J., Matos L., De Leeuw P.W., Degaut J.P., Magometschnigg D. PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study // *J Hypertens*. 2005; 23 (11): 2063–2070.
24. Mourad J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving endorgan protection in hypertensive patients // *Curr Med Res Opin*. 2009; 25 (9): 2271–2280.
25. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина — программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Consilium medicum*. 2006;8(5):46–50.
26. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н. и др. Эффективность и переносимость индапамида при лечении артериальной гипертензии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2002; 7: 41–5.
27. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ (2003) Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии (Эпиграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. *Сердце*, 2 (4): 159–164.
28. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Тебloeв К.И. Клиническая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в фиксированных дозах (фокус на Гипотэф). *«Терапия»*, 2016, 6 (10): 71–80.
29. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., Beilin L.J., Brown M.A., Jennings G.L., Johnston C.I., McNeil J.J., Macdonald G.J., Marley J.E., Morgan T.O., West M.J. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348: 583–92.
30. Чазова И.Е., Ратова А.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2010; 2: 6–10.
31. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med*. 2007; 120: 713–9.
32. Clissold S.P., Brogden R.N. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorder. *Drugs*. 1986; 31 (5): 376–429.
33. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата. *Фарматека*. 2006; 19: 14–9.
34. Tuomilehto J., Berglund G. Primary prevention of sudden cardiac death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am. J. Hypertens*. 1991; 4: 151–8.
35. Затеишиков Д.А., Затеишикова А.А. Метопролол в лечении острого коронарного синдрома. *РМЖ*. 2008; 16: 1054.
36. Billinger M., Seiler C., Fleisch M., Eberli F.R., Meier B., Hess O.M. Do beta-adrenergic blocking agents increase coronary flow reserve? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001; 38 (7): 1866–71.
37. Ibanez B., Prat-González S., Speidl W.S., Vilahur G., Pinero A., Cimmino G., García M.J., Fuster V., Sanz J., Badimon J.J. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2007; 115: 2909–16.
38. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М; 2009: 350.
39. Bonoczk P., Gulyas B., Adam-Vizi V., Nemes A., Karpati E., Kiss B., Kapás M., Szántay C., Koncz I., Zelles T., Vas A. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res. Bull*. 2000; 53: 245–54.
40. Treffer L., Adam-Vizi V. The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced [Na⁺]_i and [Ca²⁺]_i rise in synaptosomes. *Neuroreport*. 1998; 9: 1849–53.
41. Митрохин Н.М., Турянский Е.Э., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я. Влияние винпоцетина при терапии с комбинацией антигипертензивных средств на метаболизм мозга животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2004; 11 (182): 98–103.
42. Островский А.Б., Алексеенко С.А., Петричко Т.А. Эффективность комбинированной терапии диуретиком и кавинтоном у пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической энцефалопатией. *Гедеон Рихтер в СНГ*. 2002; 4: 36–37.
43. Скотников А.С., Хамурзова М.А. Новые комбинации для комплексного лечения артериальной гипертензии в помощь врачу общей практики. *Кардиолог сегодня*. 2017/2018; 1: 47–55.



ГИПОТЭФ

ГИПОТензивный ЭФфект ГАРАНТИРОВАН ✓

Идеально подходит для стартовой
терапии артериальной гипертензии
у работающего пациента
с САД 140-160 мм рт. ст.
и склонностью к тахикардии

- ✓ Гарантированный гипотензивный эффект
- ✓ Отличная переносимость без риска гипотонии
- ✓ Удобный прием: 1 таблетка в сутки
- ✓ Доказанная органопротекция
- ✓ Улучшает мозговое кровообращение и когнитивные функции

Единственная
Низкодозовая
Четырехкомпонентная
Нейропротективная
Гипотензивная
Комбинация

винпоцетин 2,5 мг
эналаприл 5 мг
метопролол 25 мг
индапамид 0,75 мг



На правах рекламы

Клапитакс
Клопидогрел

Чтобы жить дольше
Защита от атеротромбоза
любой локализации

УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³



ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка, квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15; WWW.ESKOPHARMA.RU

ESKO PHARMA
excellence is in idea

1. По разнообразию дозировок клопидогрела 2. По данным исследования биоэквивалентности 3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками

Вазоспастическая стенокардия. Клинический случай

Л. В. Архипова, м.н.с., врач
М. А. Гуревич, д.м.н., проф.

Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Vasospastic angina. Clinical case

L. V. Arhipova, M. A. Gurevich

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре на основании современных данных литературы и собственных клинических наблюдений подробно изложены методы клинко-инструментальной диагностики вазоспастической стенокардии, ее трудности; представлена патогенетическая сущность данной формы ишемической болезни сердца. Даны возможные в настоящее время методы терапии.

Ключевые слова: форма ишемической болезни сердца, вазоспастическая стенокардия, стенокардия Принцметала, методы инструментальной диагностики, лечение.

Summary

In the review, based on modern literature data and own clinical observations, the methods of clinical and instrumental diagnostics of vasospastic angina pectoris, its difficulties are described in detail; the pathogenetic nature of this form of ischemic heart disease is presented. The possible current methods of therapy are given.

Key words: form of ischemic heart disease, vasospastic angina, Prinzmetal's angina, methods of instrumental diagnostics, treatment.

Поражения коронарных артерий неатеросклеротического генеза не представляют редкости [1], они описываются как вазомоторные поражения коронарных артерий. В широком смысле их можно разделить на две категории: макрососудистые и микрососудистые поражения коронарных артерий в зависимости от того, что в них вовлекается — эпикардальные коронарные артерии или микрососудистое коронарное русло [1, 2]. Самое раннее описание вазомоторного поражения эпикардальных коронарных артерий сделано Принцметалом и носит название вариантной стенокардии [3, 4].

Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) встречается в 2–4 % ангинозных приступов и относится к нестабильным формам стенокардии, частота которой составляет до 25 % [5]. Она характеризуется тяжелым болевым ангинозным приступом в результате спазма коронарных артерий и спонтанной ишемии, возникающими в покое без видимых провоцирующих факторов и в большинстве случаев ЭКГ-картиной преходящего подъема сегмента RS-T (2 мм и более), степень его пропорциональна тяжести болевого синдрома, могут также отмечаться депрессия сегмента ST и даже нормальная ЭКГ [6].

Эпизоды стенокардии зачастую возникают в покое в период между полуночью и ранним утром [7] и быстро разрешаются при сублингвальном приеме нитратов [2, 8].

В основе стенокардии Принцметала (СП) лежит кратковременная динамическая окклюзия коронарной артерии в результате коронарораспазма. Факторами патогенеза могут быть дисбаланс вегетативной иннервации, оксидативный стресс, хроническое воспаление, дефицит магния и генный полиморфизм эндотелиальной NO-синтазы. Вазоспазм бывает причиной тяжелых аритмий у лиц с неизменными коронарными артериями [9].

Тяжелый приступ СП может быть расценен как острый коронарный синдром, а возможное повышение уровней креатинфосфокиназы и тропонинов затрудняет дифференциальную диагностику с инфарктом миокарда [10]. Коронарный вазоспазм может также вызвать механическое повреждение эндотелия и привести к локальной агрегации тромбоцитов с последующим развитием инфаркта миокарда [11]. Вазоспазм провоцирует клинику нестабильной стенокардии, стенокардию напряжения с переменным порогом нагрузки, а также парадоксальные эпизоды прекращения приступа стенокардии напряжения при продолжении физической нагрузки [9, 12].

Риск осложнений стенокардии Принцметала напрямую связан со степенью коронарной обструкции, длительностью, частотой и тяжестью приступов. При отсутствии обструктивного поражения венечных артерий риск внезапной коронарной смерти низок и составляет около 0,5 % в год. В случае длительных, часто повторяющихся и тяжелых приступов стенокардии Принцметала вероятность летального исхода возрастает до 20–25 %. Сочетание вазоспазма с ИБС значительно увеличивает риск осложнений и вероятность летального исхода.

Лечение стенокардии Принцметала включает применение нитратосодержащих препаратов, антагонистов кальциевых каналов для устранения и профилактики вазоспазма и купирования болевого синдрома. Применение бета-адреноблокаторов кардиоселективного действия, статинов показано в случае сочетания вазоспастической стенокардии с ИБС. Обязателен прием антикоагулянтов и антиагрегантов.

Хирургическое лечение (аортокоронарное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) показано в случае сочетания вазоспастической стенокардии с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

В случае осложнения стенокардии Принцметала тяжелыми жизнеугрожающими нарушениями ритма необходима имплантация искусственного водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора.

Клинический случай

Пациент М., 60 лет, поступил в клинику с жалобами на давящие боли за грудиной в ночное время, при ходьбе ускоренным темпом, физической нагрузке, перебои в работе сердца, повышение АД. Около двух лет страдает гипертонической болезнью с лабильным повышением АД до 180/100 мм рт. ст, регулярно принимал энап 10 мг в сутки с положительным эффектом. Около года беспокоят подобные боли. В последние шесть месяцев отмечает ежедневно возникающие боли преимущественно в ночные часы. Амбулаторно принимал кардикет 40 мг в сутки, конкор 2,5 мг в сутки, энап 10 мг в сутки, тромбо АСС 100 мг в сутки без улучшения. Курит многие годы по полпачки в день. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена. Сахарным диабетом не страдает.

В анализах крови обращало внимание: общий холестерин 6,3 ммоль/л, ЛПВП 0,77 ммоль/л, ЛПНП 3,7 ммоль/л, триглицериды 3,8 ммоль/л, коэффициент атерогенности 5,9 ед. На ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 65 уд. в минуту. Нормальное направление электрической оси сердца. Признаки ранней реполяризации желудочков.

При Эхо-КГ: атеросклероз аорты, аортального клапана, аортальная регургитация 0–1 степени. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная систолическая функция сохранена. ФВ 62%. Диастолическая дисфункция по I типу. Высокая трабекулярность левого желудочка. Умеренное расширение левого предсердия. Проплапс митрального клапана I степени с минимальной регургитацией. Аневризма межпредсердной перегородки в области овальной ямки без сброса. Расчетное давление в правом желудочке 25,0 мм рт. ст.

Проведен тредмил-тест по протоколу Modified Bruce с целью определения толерантности к физической нагрузке, реакции на физическую нагрузку на фоне терапии. На исходной ЭКГ (запись в вертикальном положении) синусовый ритм с ЧСС 63 уд. в минуту. Вертикальное направление электрической оси сердца, признаки ранней реполяризации левого желудочка, что обуславливает исходный подъем сегмента ST в отведениях V3 до 1,1 мм; в V4 до 0,8 мм; в V5 до 0,3 мм. Общая продолжительность нагрузки составила 12 мин. 12 с. Объем выполненной физической нагрузки последнего заверченного этапа составил 10,2 METs (V фаза в течение 3 мин., скорость 3,4 мили в час [5,4 км/час], угол подъема 14 град.). Максимальная ЧСС на пятом этапе теста составила 114 уд. в мин. (71% от максимальной ЧСС). Максимальная ЧСС на шестом незавершенном этапе теста составила 120 уд. в мин. (74% от максимальной ЧСС). Максимальное АД достигнуто на пятом этапе теста и составило 190/95 мм рт. ст. Нагрузка завершена через 30 с от начала шестой фазы теста по причине ЭКГ-признаков ишемии миокарда, приступа стенокардии. В конце пятой фазы теста стала наблюдаться медленная косовосходящая и горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, AVF, V3, V4, V5. В начале шестой фазы нагрузки депрессия ST



Рисунок 1. Синусовый ритм в межприступном периоде.

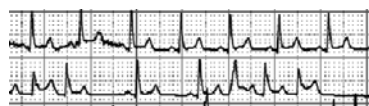


Рисунок 2 а. Приступ стенокардии Принцметала, подъем сегмента ST.

в этих отведениях достигла максимума, что сопровождалось умеренной интенсивности загрудинными болями с иррадиацией в нижнюю челюсть. Проба прекращена. Максимальная глубина депрессии ST от изолинии: во II отведении — 0,9 мм, в III — 0,8 мм, в AVF — 0,8 мм, в V3 — 1,0 (–2 мм от исходного уровня), в V4 — 1,2 (–2 мм от исходного уровня), в V5 — 0,9 (–1,2 мм от исходного уровня). Нарушения ритма: IV–VI фазы теста — единичные полиморфные желудочковые экстрасистолы, на третьей минуте отдыха отмечалось увеличение желудочковой эктопической активности в виде эпизодов полиморфных желудочковых экстрасистол в бигеминальном ритме. Далее желудочковые экстрасистолы не наблюдались. Наблюдение в восстановительном периоде 10 минут в вертикальном положении, затем сидя. Стенокардитические боли купировались спонтанно на третьей минуте отдыха. Депрессия сегмента ST в V3–V4 глубиной до –1,0 мм от исходного уровня сохранялась до шестой минуты отдыха включительно. В конце пятой минуты отдыха ЧСС 77 уд. в мин. АД 150/90 мм рт. ст. В конце 10-й минуты отдыха ЧСС 77 уд. в мин., АД 140/90 мм рт. ст. Проба положительная.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ регистрировался базовый синусовый ритм с ЧСС от 41 уд. (в 06:37) до 93 уд. в мин. (рис. 1). Средняя ЧСС за сутки составила 64 уд. в мин. Средняя ЧСС за период бодрствования составила 69 уд. в мин. Средняя ЧСС за время ночного отдыха составила 56 уд. в мин. В 05:32 зарегистрировано начало монофазного подъема сегмента ST в отведениях, приближенных к V3, V4, V5 (рис. 2 а). В это время пациент проснулся от сильных загрудинных болей. Монофазный подъем сегмента ST (до 10–20 мм от изолинии) продолжался около 10 мин. В это время регистрировались «пробежки» неустойчивой пароксизмальной тахикардии с деформированными QRS-комплексами (рис. 2 б); пароксизмальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (рис. 2 г), полиморфные желудочковые экстрасистолы (рис. 2 в). Затем сегмент ST вернулся к изолинии, регистрирова-

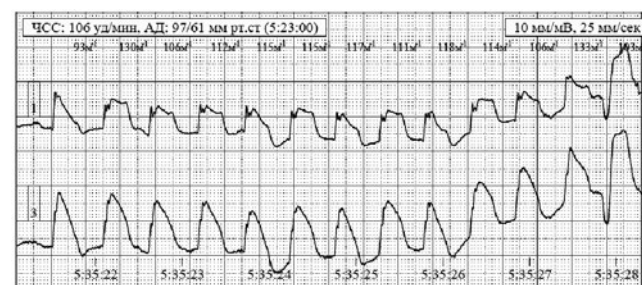


Рисунок 2 б. Приступ стенокардии Принцметала, пароксизмальная тахикардия с деформированным QRS-комплексом и выраженным монофазным подъемом сегмента ST.

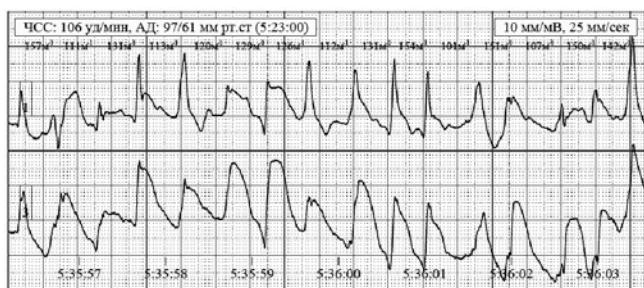


Рисунок 2 в. Приступ стенокардии напряжения, полиморфные желудочковые экстрасистолы.

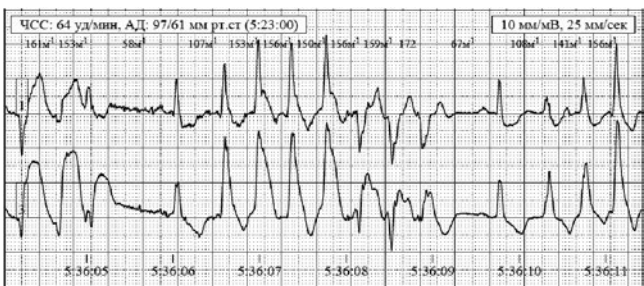


Рисунок 2 г. Приступ стенокардии Принцметала, желудочковая тахикардия типа «пирует».

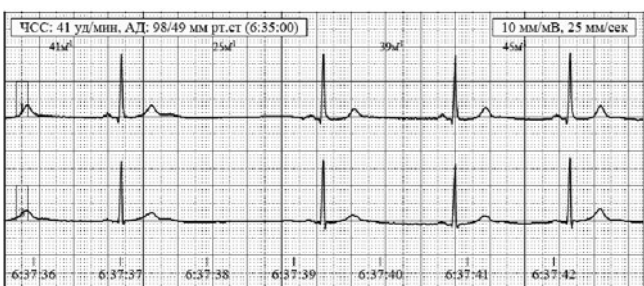


Рисунок 3. Миграция предсердного водителя ритма с наличием асистолесических интервалов.



Рисунок 4 а. Коронароангиография пациента М.

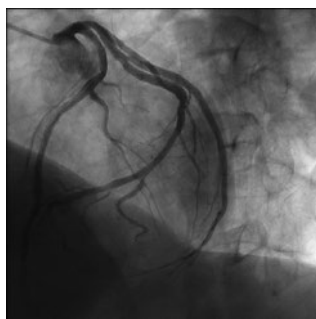


Рисунок 4 б. Коронароангиография пациента М.

лись отрицательные зубцы Т. Вне приступа стенокардии регистрировались единичные предсердные (23 за сутки) и желудочковые (3) экстрасистолы. Только в ночное время зарегистрирована 21 пауза ритма продолжительностью от 2,0 до 2,8 с, обусловленная синусовой брадикардией (рис. 3).

Для определения дальнейшей тактики ведения пациенту была проведена коронароангиография (рис. 4 а, рис. 4 б), по результатам которой был выявлен протяженный стеноз 30–40% в среднем сегменте передней межжелудочковой ветви; стеноз устья 40% ветви тупого края 1; стеноз устья 30–40% правой коронарной артерии, не требующий эндоваскулярного оперативного вмешательства.

Таким образом у пациента выявлена клиническая, ЭКГ-, ангиографическая картина вазоспастической стенокардии Принцметала с тяжелыми жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями IV и V градации по Лауну и ИБС без гемодинамически значимого атеросклеротического поражения. Рекомендованы наблюдение больного в ночное время и экстренное решение вопроса о дальнейшей тактике лечения из-за высокого риска внезапной смерти. Пациенту экстренно была проведена эндокардиальная имплантация искусственного водителя ритма с коррекцией консервативной терапии. Назначена следующая консервативная терапия: кардикет в дозе 40 мг утром и вечером после еды; фелодипин 5 мг утром и вечером вне зависимости от употребления пищи; конкор 2,5 мг утром вне связи в приеме пищи; кардиомагнил 75 мг вечером после ужина; розувастатин 10 мг вечером; кордарон в нагрузочной суммарной дозе 6 г с последующей поддерживающей дозой 200 мг в сутки пять дней в неделю до еды. Наблюдение кардиолога, кардиохирурга. Даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни (диетотерапия, отказ от курения, соблюдение режима труда и отдыха, дозированные физические нагрузки).

Таким образом, вазоспастическая стенокардия является довольно редкой формой заболевания, весьма опасной, часто осложняющейся жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости. При первых же симптомах аналогичного приступа необходимо вызвать скорую помощь; целесообразны госпитализация, динамическое диспансерное наблюдение кардиолога, соблюдение здорового образа жизни.

Список литературы

1. Cannon R.O. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54, N 10. P. 877–885.
2. Di Fiore D.P., Beltrame J.F. Chest pain in patients with normal angiography: could it be cardiac? // Int. J. Evidence-Based Healthcare. 2013. Vol. 11, N 1. P. 56–68.
3. Prinzmetal M., Ekmekci A., Toyoshima H., Kwoczynski J.K. Angina pectoris: III. Demonstration of a chemical origin of ST deviation in classic angina pectoris, its variant form, early myocardial infarction, and some noncardiac conditions // Am. J. Cardiol. 1959. Vol. 3, N 3. P. 276–293.
4. Prinzmetal M., Kennerly R., Merliss R., Wada T. et al. Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris: preliminary report // Am. J. Med. 1959. 2009. Vol. 27, N 3. P. 375–388.
5. Onaka H., Hirota Y., Shimada S. et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. J Am Coll Cardiol. 1996 Jan; 27 (1): 38–44.
6. Mishra P.K. Variations in presentation and various options in management of variant angina // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006. Vol. 29, N 5. P. 748–759.
7. Kang J.A., Lee Y.S., Jeong S.H. et al. Clinical characteristics of patients with variant angina // Korean J. Med. 2002. Vol. 63, N 2. P. 195–202.
8. Distanti A., Maseri A., Severi S., Biagini A. et al. Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate: a double crossover study in a coronary care unit // Am. J. Cardiol. 1979. Vol. 44, N 3. P. 533–539.
9. Conti C.R. Role of coronary artery spasm in ischemic heart disease. Therapeutic implications. G Ital Cardiol. 1984 Nov; 14 (11): 901–10.
10. Pavlovic M., Koracevic G., Zdravkovic S. Vasospastic angina pectoris complicated by acute myocardial infarction and complete atrio-ventricular block. Vojnosanit Pregl. 2011; 68 (7): 611–5.
11. Pepine C.J. Ergonovine echocardiography for coronary spasm: facts and wishful thinking J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1162–1163.
12. Михайлов М. К., Боговлянский В. Ф. (ред.) Неотложная помощь в практике семейного врача. — Казань: Медлитература, 2008. — 656 с.



Маркеры иммунного воспаления в диагностике обострений коронарной болезни сердца

А. Р. Бабаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
М. А. Гордеева, к.м.н., ассистент кафедры
С. И. Давыдов, к.м.н., доцент кафедры
А. А. Тарасов, к.м.н., доцент кафедры
А. Л. Емельянова, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Markers of immune inflammation in diagnosis of exacerbations of coronary heart disease

A.R. Babaeva, M.A. Gordeeva, S.I. Davydov, A.A. Tarasov, A.L. Emelyanova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Цель. Оценить диагностическую ценность маркеров повреждения сосудистой стенки и провоспалительных цитокинов при обострении коронарной болезни сердца на основании сравнительного исследования этих показателей и их взаимосвязи у пациентов с различными клиническими формами ИБС. **Материалы и методы.** В исследование были включены 164 больных с ИБС: группа 40 больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМспST), 36 больных с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), 33 пациента с нестабильной стенокардией (НС) и 55 пациентов с хроническими формами ИБС. Контрольную группу составили 30 пациентов с АГ без признаков ИБС. Всем пациентам с ОКС проводилось определение уровня провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и АТ к с-ГАГ в динамике стационарного лечения. В группе ИБС и контроля уровень цитокинов и АТ к с-ГАГ определяли однократно при поступлении. **Результаты.** У пациентов с острыми формами ИБС (ИМ и НС) обнаружено достоверное повышение уровня циркулирующих антител к с-ГАГ и исследованных цитокинов по сравнению с группой ИБС. При этом при ИБС исследованные показатели оказались выше, чем в группе контроля. При корреляционном анализе в общей группе больных ОКС установлена сильная связь между уровнем антител к ГАГ и ИЛ-6, связь средней силы между уровнем антител к ГАГ и ИЛ-1; между уровнем антител к ГАГ и ФНО-α. У пациентов с ИМ корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами были более сильными в сравнении с пациентами с НС. При этом у лиц с ИБС статистически достоверных взаимосвязей между антителами к с-ГАГ и цитокинами выявлено не было. Стандартная терапия ОКС привела к снижению воспалительных маркеров и уровню антител к с-ГАГ, однако эти показатели не достигли уровня контрольной группы (лиц без ИБС). Показано, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов и АТ к с-ГАГ характерен не только для некротического повреждения миокарда, но возникает и при НС на стадии ишемии миокарда, достоверно превышая аналогичные показатели в группе ИБС. **Заключение.** Обострение ИБС ассоциировано с повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и антител к компонентам соединительной ткани. Взаимосвязь между содержанием антител и провоспалительных цитокинов подтверждает патогенетическую роль иммунного воспаления в развитии ОКС. Полученные результаты представляют практический интерес, так как позволяют объективизировать диагностику ОКС на стадии нестабильной стенокардии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, воспаление, цитокины, антитела к гликозаминогликанам.

Summary

The Aim. To assess the diagnostic value of markers of damage to the vascular wall and proinflammatory cytokines in the exacerbation of coronary heart disease on the basis of a comparative study of these indicators and their relationship in patients with different clinical forms of IHD. **Materials and methods.** The study included 164 patients with ischemic heart disease: a group of 40 patients with myocardial infarction (MI) with ST-segment elevation (IMwST), 36 patients with MI without ST-segment elevation (IMw/oST), 33 patients with unstable angina (NS) and 55 people with chronic forms of ischemic heart disease. The control group consisted of 30 patients with AH without signs of IHD. All patients with ACS were assessed for the level of proinflammatory cytokines TNF-α, IL-1, IL-6 and AT to c-GAG in the dynamics of inpatient treatment. In the HIBS and control group the level of cytokines and ATs to c-GAG was determined singly upon admission. **Results.** In patients with acute forms of ischemic heart disease (MI and HC), a significant increase in the level of circulating antibodies to c-GAG and cytokines studied was found in comparison with the HIBS group. At the same time, with HIBS, the parameters studied were higher than in the control group. Correlation analysis in the general group of patients with ACS revealed a strong relationship between the level of antibodies to GAG and IL-6, the relationship between the average strength between the level of antibodies to GAG and IL-1; between the level of antibodies to GAG and TNF-α. In patients with MI, the correlation between the parameters studied was stronger than in patients with UA. In patients with HIBS, no statistically significant relationship between antibodies to c-GAG and cytokines was detected. Standard therapy of ACS led to a decrease in inflammatory markers and a level of antibodies to c-GAG, but these indicators did not reach the level of the control group (persons without IHD). It was shown that an increased level of proinflammatory cytokines and AT to c-GAG is characteristic not only for necrotic damage of the myocardium, but also arises in patients with HC at the stage of myocardial ischemia, significantly exceeding the similar indices in the HIBS group. **The conclusion.** Exacerbation of IHD is associated with an increase in the level of circulating pro-inflammatory cytokines and antibodies to connective tissue components. The relationship between the content of antibodies and pro-inflammatory cytokines confirms the pathogenetic role of immune inflammation in the development of ACS. The results obtained are of practical interest, since they allow us to justify the diagnosis of ACS at the stage of unstable angina.

Key words: acute coronary syndrome, inflammation, cytokines, antibodies to glycosaminoglycans.

Заболеемость ишемической болезнью сердца (ИБС) с полным основанием можно назвать эпидемией не только XX, но и XXI века [4, 6, 7]. Одной из форм ишемической болезни

сердца является острый коронарный синдром (ОКС), который включает в себя инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабиль-

ную стенокардию (НС). В настоящее время вопросы ранней лабораторной диагностики ОКС, особенно НС, и дифференциальной диагностики различных форм ОКС остаются ак-

Таблица 1.
Уровни антител к сульфатированным ГАГ у пациентов
с различными формами ОКС и ХИБС в динамике

Группы обследованных	Количество	Показатели	Уровень АТ к ГАГ (ед. оптической плотности × 10–3)	
			При поступлении	При выписке
ОКС	109	M δ m	2,45 0,74 0,05	2,26
НС	33	M δ m	2,23 0,52 0,09	2,31 0,45 0,07
ИМбпST	36	M δ m	2,35 0,77 0,11	2,20 0,67 0,11
ИМнST	40	M δ m	2,71 0,58 0,09	2,29 0,82 0,10
ХИБС	55	M δ m		1,88 0,39 0,06
Пациенты без ИБС	37	M δ m		1,85 0,53 0,08

туальными [3, 5, 12]. Серьезные диагностические трудности возникают, когда, с одной стороны, имеет место стертая клиническая картина заболевания, а с другой, — неинформативные данные инструментальных методов (ЭКГ, Эхо-КГ, ангиографии) вследствие блокады левой ножки пучка Гиса, рубцовых изменений миокарда, электрокардиостимуляции и т. д. Современная лабораторная диагностика также не всегда информативна, особенно в период нестабильности атеросклеротической бляшки (АБ). Следует подчеркнуть, что специфических биомаркеров, отражающих ранний период ОКС до развития повреждения и некроза миокарда, до настоящего времени не предложено [7, 11, 13]. В связи с тем, что ключевым стимулом коронаротромбоза является нестабильность АБ вследствие ее воспаления и предшествующей дисфункции эндотелия, большой интерес представляет изучение медиаторов воспаления цитокинов, уровень которых отражает активность воспалительного процесса [1, 2, 5, 8]. Поскольку при ОКС имеет место повреждение соединительнотканых структур АБ, не исключена возможность формирования иммунного ответа на компоненты соединительной ткани (СТ), прежде

всего гликозаминогликаны (ГАГ), которые являются главным компонентом основного вещества СТ. Сердце и сосуды среди несkeletalных и нехрящевых образований занимают ведущее место по содержанию ГАГ. Накопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в артериальной стенке вследствие гиперхолестеринемии, формирование атеросклеротической бляшки и дестабилизация ее структур (эрозия, трещина, разрыв) могут индуцировать деполимеризацию протеогликановых комплексов с появлением «свободных» ГАГ. Приведенные выше аргументы легли в основу нашей гипотезы о возможном развитии иммунного ответа на компоненты СТ вследствие воспаления и повреждения АБ при ОКС, а также предполагаемой взаимосвязи этого процесса с активностью системного воспаления [3, 9, 10].

Цель работы

Изучить особенности иммунного воспаления при обострении ИБС путем сравнительного анализа уровней провоспалительных цитокинов крови ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 и антител к сульфатированным ГАГ (АТ к с-ГАГ) в группах пациентов с ИБС в зависимости от клинической формы заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 164 больных с ИБС (86 мужчин и 78 женщин в возрасте от 39 до 87 лет). Пациенты были разделены на четыре группы: группа больных с ИМспST — 40 человек, группа больных с ИМбпST, 33 пациента с НС и 55 с ХИБС. Группу ХИБС составили пациенты с диагнозом стабильной стенокардии напряжения (ССН) и постинфарктного кардиосклероза (ПК). В контрольную группу вошло 36 лиц без доказанной ИБС, сопоставимых с опытной группой по полу и возрасту. В исследование не включались лица из «уязвимых» групп по правилам GCP (Good Clinical Practice). Всем больным проводили стандартную терапию в соответствии с рекомендациями ВНОК и ESC по лечению ОКС и стабильной коронарной болезни сердца.

Всем пациентам с ОКС проводилось определение уровня цитокинов ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и АТ к с-ГАГ при поступлении и при выписке. Пациентам с ХИБС и лицам контрольной группы уровень цитокинов определяли однократно. Количественный анализ ФНО-α и ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови обследуемых лиц проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест». Для выявления антител к с-ГАГ в сыворотках крови мы использовали непрямой вариант твердофазного метода иммуноферментного анализа с помощью оригинальной методики, апробированной на кафедре факультетской терапии ВолгГМУ. Для статистической обработки результатов использовали пакеты статистических программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Различия принимали как статистически значимые при значении доверительного интервала $p < 0,05$.

Результаты

Анализ уровня антител к сульфатированным ГАГ у больных ОКС, ХИБС и пациентов без клинических проявлений ИБС представлен в табл. 1.

Исследование содержания антител к с-ГАГ у больных с ОКС и ХИБС показало, что в группе больных ОКС средний показатель уровня антител

Таблица 2
Динамика уровней цитокинов у пациентов с различными вариантами ОКС и ХИБС

Показатели При поступлении		ОКС		Q-ИМ		Non-Q-ИМ		НС		ХИБС	Контроль
		При выписке	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке	При поступлении		
ФНО-α, пг/мл	М	37,08	27,05	55,33	35,53	32,69	18,10	19,74	13,06	12,03	8,03
	σ	23,09	17,37	21,92	19,52	18,61	7,61	8,70	4,39	5,82	4,98
	τ	2,21	2,01	3,47	3,17	3,10	1,27	1,51	0,76	0,78	0,83
ИЛ-1, пг/мл	М	46,94	35,82	67,2	44,25	41,86	26,93	27,94	16,74	16,88	12,01
	σ	24,75	14,16	19,96	10,74	20,46	11,69	14,02	5,01	6,86	6,36
	τ	2,37	1,65	3,16	1,74	3,41	1,95	2,44	0,87	0,92	1,06
ИЛ-6, пг/мл	М	49,58	23,67	76,18	27,17	42,08	19,97	25,52	16,03	14,57	10,42
	σ	32,61	13,94	33,60	16,99	20,53	8,26	13,69	4,57	7,48	7,05
	τ	3,12	1,62	5,32	2,76	3,42	1,38	2,38	0,80	1,01	1,17

к ГАГ-полисульфату оказался достоверно выше, чем в группе больных ХИБС и у пациентов без клинических проявлений ИБС ($t = 5,12$; $p < 0,05$; $t = 5,28$; $p < 0,05$). При этом содержание антител к с-ГАГ в сыворотках крови больных ХИБС и пациентов без клинических проявлений ИБС существенно не отличалось. Выявлено достоверное повышение уровня антител к ГАГ-полисульфату во всех группах ОКС по сравнению с группой пациентов с ХИБС и группой контроля. В группе больных ИМпST содержание циркулирующих антител к с-ГАГ было достоверно выше, чем у больных ХИБС ($t = 5,65$; $p < 0,05$) и в группе контроля ($t = 5,82$; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов с ИМ самым высоким уровень антител к с-ГАГ оказался в группе больных с ИМпST ($t = 2,28$; $p < 0,05$). Уровень антител к ГАГ-полисульфату в группе пациентов с НС был ниже, чем у больных как ИМбпST, так и ИМпST, однако разница оказалась достоверной только по сравнению с группой больных ИМпST ($t = 1,72$; $p < 0,05$; $t = 3,35$; $p < 0,05$). В группе больных НС уровень антител к ГАГ-полисульфату оказался достоверно выше, чем у больных с ХИБС ($t = 2,52$; $p < 0,05$) и в группе контроля ($t = 2,74$; $p < 0,05$).

При определении количественного содержания ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 в крови больных ОКС, ХИБС и кон-

Таблица 3
Корреляционные связи между уровнем цитокинов и АТ к сульфатированному ГАГ пациентов с различными вариантами ОКС и ХИБС

Форма ОКС	Корреляционные взаимоотношения	При поступлении	При выписке
ОКС	ФНО-α / АТ к ГАГ	0,591*	0,524*
	ИЛ-1 / АТ к ГАГ	0,505*	0,288
	ИЛ-6 / АТ к ГАГ	0,704*	0,513*
НС	ФНО-α / АТ к ГАГ	0,388*	0,358*
	ИЛ-1 / АТ к ГАГ	0,235	0,122
	ИЛ-6 / АТ к ГАГ	0,567*	0,443*
ИМбпST	ФНО-α / АТ к ГАГ	0,603*	0,478*
	ИЛ-1 / АТ к ГАГ	0,389*	0,205
	ИЛ-6 / АТ к ГАГ	0,769*	0,545*
ИМпST	ФНО-α / АТ к ГАГ	0,664*	0,611*
	ИЛ-1 / АТ к ГАГ	0,471*	0,321*
	ИЛ-6 / АТ к ГАГ	0,713*	0,533*
ХИБС	ФНО-α / АТ к ГАГ	0,271	
	ИЛ-1 / АТ к ГАГ	0,117	
	ИЛ-6 / АТ к ГАГ	0,303	

Примечание: * — статистически значимые коэффициенты корреляции, $p < 0,05$.

трольной группы было выявлено достоверное повышение этих медиаторов при ОКС ($p < 0,001$). Показатели цитокинов в группе ХИБС были существенно ниже, чем в группе ОКС при поступлении ($p < 0,001$), но были выше нормы и превысили контроль в 1,5 раза уровень ФНО-α; в 1,4 раза уровень ИЛ-1 и в 1,4 раза уровень ИЛ-6 соответственно. Динамика

уровней цитокинов у больных с различными вариантами ОКС в сравнении с пациентами группы контроля представлена в табл. 2.

Повышение содержания указанных цитокинов имело место при всех клинических вариантах ОКС: НС, ИМспST и ИМбпST. Максимальные показатели всех исследуемых цитокинов были выявлены у лиц с ИМспST

на момент поступления. В группе лиц ИМбпСТ уровни всех медиаторов при поступлении были ниже, чем в группе ИМспСТ ($p < 0,001$), но достоверно выше показателей группы контроля, так и группы ХИБС. В группе больных НС содержание всех цитокинов при поступлении было ниже, чем в группе ИМбпСТ ($p < 0,05$), но статистически достоверно выше в сравнении с группой ХИБС и группой контроля. К моменту выписки отмечено существенное снижение уровней всех исследуемых показателей во всех группах ОКС ($p < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа между исходным уровнем и динамикой медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и иммунных сдвигов (антитела к ГАГ) у лиц с различными вариантами ОКС представлены в табл. 3.

Как следует из представленных в таблице данных, при корреляционном анализе в общей группе больных ОКС установлена сильная связь между уровнем антител к ГАГ и ИЛ-6, связь средней силы между уровнем антител к ГАГ и ИЛ-1, между уровнем антител к ГАГ и ФНО- α . У пациентов с ИМ корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами были более сильными в сравнении с пациентами с НС. У лиц с НС была выявлена корреляционная связь средней силы между уровнем антител к с-ГАГ и ИЛ-6. Эта связь к выписке ослабевала, что, вероятно, является объективным отражением положительной клинической динамики пациентов на фоне лечения, однако указывает на сохраняющееся системное воспаление. При этом у лиц с ХИБС статистически достоверных взаимосвязей между антителами к с-ГАГ и цитокинами выявлено не было, что говорит об отсутствии взаимоотношений между этими показателями у лиц со стабильной ИБС. Этот факт можно объяснить тем, что у этой когорты пациентов уже имеет место вовлечение провоспалительных медиаторов на этапе формирования стабильной атеросклеротической бляшки, но еще отсутствует или минимально выражено повышение АТ к с-ГАГ, так как структура бляшки практически не нарушена.

Обсуждение и выводы

Сравнение показателей уровня антител к с-ГАГ при различных формах ОКС продемонстрировало достоверное повышение уровня антител к ГАГ-полисульфату во всех группах ОКС по сравнению с группами контроля. Этот феномен, по-видимому, является следствием воспалительного повреждения сосудистой стенки, прежде всего АБ с разрушением ее фиброзной капсулы и обнажением соединительнотканых структур, которые воспринимаются иммункомпетентными клетками как чужеродные антигены. Сравнение показателей уровней провоспалительных цитокинов продемонстрировало достоверное повышение уровня всех исследуемых маркеров во всех группах ОКС по сравнению с группами контроля с последующей отчетливой динамикой их снижения в процессе лечения. Гиперцитокинемия, на наш взгляд, может быть как пусковым моментом, так и следствием дисфункции эндотелия и нестабильности воспаленной АБ. Иммунологические нарушения оказались более выраженными при ИМ, что отражает связь между глубиной и распространенностью патологического процесса, с одной стороны, и исследованным нами показателем, с другой. Важным результатом проведенного исследования является выявленная взаимосвязь между повышением цитокинов, особенно ИЛ-6, и антител к с-ГАГ у лиц со всеми вариантами ОКС. Данные результаты свидетельствуют о том, что системное воспаление и антителообразование к компонентам СТ являются звеньями одного иммунопатологического механизма. Можно предположить, что повреждение соединительнотканых структур АБ и миокарда при ИМ вызывает более активную гиперпродукцию аутоантител. Как известно, функциональная активность антителопродуцирующих клеток зависит от ИЛ-6, который влияет на трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки. Вероятно, что антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов, которые поддерживают антителообразование. Не исключается, что образующиеся

аутоантитела могут оказывать и повреждающее действие на сосудистую стенку, фиксируясь в составе иммунных комплексов в эндотелии, где развивается иммунное воспаление, которое, в свою очередь, ведет к нестабильности АБ и, возможно, к еще большей продукции цитокинов. В динамике стационарного лечения имел место регресс изученных показателей с ослаблением корреляционных взаимосвязей, что можно считать критерием снижения иммунного воспаления и антителообразования, а также индикатором стабилизации бляшки. В то же время умеренная гиперцитокинемия, обнаруженная у пациентов с ХИБС, в отсутствие достоверного повышения уровня антител к с-ГАГ является объективным подтверждением роли провоспалительных медиаторов в развитии ИБС уже на стадии дисфункции эндотелия либо в период формирования АБ и может рассматриваться как аргумент в пользу иммуновоспалительной теории атеросклероза.

Таким образом, теоретическое значение полученных результатов заключается в уточнении механизмов коронарной патологии атеросклеротического генеза как хронических, так и острых форм ИБС, с раскрытием роли медиаторов иммунного воспаления и антител к полисахаридным компонентам соединительной ткани в повреждении сосудистой стенки. Установлено, что маркеры иммунного воспаления и аутоантитела к гликозаминогликанам отражают процесс дестабилизации АБ и последующего коронаротромбоза при ОКС. Важным с практических позиций является тот факт, что значительная гиперцитокинемия и уровень АТ к с-ГАГ регистрируются у пациентов с ОКС в отсутствие каких-либо признаков повреждения миокарда, что говорит о преимуществе определения провоспалительных цитокинов и аутоантител к гликозаминогликанам в диагностике такой формы ОКС, как НС. Выявленные закономерности создают предпосылки для оптимизации лабораторной диагностики ОКС. Следует подчеркнуть, что определение исследованных маркеров может быть

использовано с прогностической целью для анализа эффективности лечения и оценки риска повторных коронарных событий.

Список литературы

1. Бернс С. А. Динамика изменений уровня цитокинов на госпитальном этапе у больных с различными вариантами острого коронарного синдрома. // С. А. Бернс, Е. С. Киприна, Е. А. Шмидт, А. В. Веремеев, О. А. Барбараш // Медицинская иммунология. — 2016. — Т. 18. — № 1. — С. 33–40.
2. Гордеева М. А. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца // М. А. Гордеева, А. Р. Бабаева, А. Л. Емельянова, С. И. Давыдов // Цитокины и воспаление. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 27–33.
3. Давыдов С. И. Новые возможности иммунологической диагностики обострений ишемической болезни сердца. / С. И. Давыдов, А. А. Тарасов, А. Л. Емельянова, М. А. Киселева, А. Р. Бабаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № 1. — С. 49–53.
4. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии. // Кардиологический вестник. — 2014. — № 4. — С. 3–59.
5. Оганов Р. Г. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме / Р. Г. Оганов, Н. Э. Закиров, А. Н. Закирова, Г. М. Салахова, М. Р. Плотнокова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 5. — С. 15–19.
6. Оганов Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11 (1). — С. 5–10.
7. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. — 2016. — 3 (131). — С. 9–63.
8. Солдатова О. В. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда // О. В. Солдатова, А. В. Кубышкин, А. В. Ушаков, А. И. Гордиенко, И. И. Фомочкина, А. А. Гагарина // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — № 16 (1). — С. 92–100.
9. Тарасов А. А. Клиническое и прогностическое значение патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе / А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева, М. А. Гордеева, Е. А. Резникова // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1. — № 13. — С. 28–34.
10. Емельянова А. Л. Диагностическое значение антител к внутриклеточным патогенам при остром коронарном синдроме / А. Л. Емельянова, С. И. Давыдов, Е. Н. Балабанова, И. В. Лекарева, Е. В. Абросимова, А. Р. Бабаева // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10. — С. 64–69.
11. Шрейдер Е. В. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е. В. Шрейдер, Р. М. Шахнович, Е. И. Казначеева, Е. Г. Босых, Г. А. Ткачев, М. Я. Руда // Кардиология. — 2008. — Т. 48. — № 8. — С. 20–27.
12. Christian M. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. M. Christian // European Heart Journal. — 2014. — Vol. 35, N. 38. — P. 552–556.
13. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 // European Heart Journal. 2018. — Vol. 39, Issue 2. — P. 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
14. Stephen K. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / K. Stephen, R. Sreenivasa, J. Shu [et al] // European Heart Journal. — 2014. — V. 35. — P. 578–589.



Итоги VII Международного форума кардиологов и терапевтов

В Москве в здании Российской академии наук 21–23 марта 2018 года состоялся очередной ежегодный VII Международный форум кардиологов и терапевтов. По сложившейся традиции это масштабное научно-образовательное мероприятие проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук, Всемирной Федерации сердца, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».

В форуме за три дня приняли участие около 1200 делегатов, включая докладчиков из 67 субъектов России и зарубежных стран (Азербайджан, Белоруссия, Израиль, Казахстан, Киргизия, Корея, Молдова, США, Турция, Узбекистан, Чехия).

В научной программе мероприятия приняли участие ведущие специалисты в области кардиологии, кардиохирургии, неврологии, пульмонологии, эндокринологии, а также нефрологи, ревматологи, гастроэнтерологи и врачи общей практики. Особое внимание в программе было уделено вопросам диспансеризации населения и организации кардиологической службы, факторам риска, интервенционной кардиологии, хирургическому лечению, аритмиям, реабилитации, а также сочетанным заболеваниям, число которых непрерывно растет, в том числе в связи со старением населения и повышением эффективности лечения острых и хронических ситуаций. В рамках форума прошли симпозиумы военных врачей. Так-

же традиционно в рамках научной программы состоялись два симпозиума молодых ученых, где выступили 16 докладчиков в возрасте до 35 лет из разных городов России и стран СНГ.

Координационный совет при Минздраве РФ присвоил Форуму 18 кредитных часов непрерывного медицинского образования.

В сборник научных материалов вошли 450 тезисов ученых из 11 стран мира и 52 городов РФ. Представленные научные работы посвящены изучению различных аспектов соматических заболеваний: артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена, ожирения и сахарного диабета, аритмий, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта и хронических обструктивных болезней легких.

Ключевая статистика по научной программе форума

- 45 симпозиумов, школ, мастер классов, круглых столов и клинических семинаров.
- 214 докладчиков, в т.ч. 8 академиков, 3 члена-корреспондента РАН и 150 профессоров.
- 5 совместных симпозиумов с представителями стран ближнего и дальнего зарубежья.

Материалы VII Международного форума кардиологов и терапевтов представлены на официальном сайте cardioprogress.ru.

Введение

В экономически развитых странах острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) занимает ведущее место по заболеваемости и смертности [1]. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируются около 520 тыс. случаев ОКС, среди которых 36,4% — инфаркт миокарда (ИМ), а 63,6% — нестабильная стенокардия (НС) [2]. Принимая во внимание неоднородность пациентов с ОКСбпST, по данным различных исследований имеется существенный разброс частоты неблагоприятных исходов, при этом мнения авторов сходятся в одном: отдаленный неблагоприятный прогноз пациентов с ОКСбпST не лучше, а в ряде случаев хуже по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом сегмента ST. Так, согласно данным бразильского исследования ERICO-ECG Study (2016), летальность за три года после перенесенного ОКС составила 19,7% [3]. В исследовании, результаты которого были опубликованы в «Китайском медицинском журнале» в 2015 году, смертность в течение 30 месяцев после ОКС составила 20% [4]. По данным итальянских исследователей (2015), смертность пациентов с ОКСбпST за пять лет наблюдения составила 42%, а в английском 10-летнем исследовании PRAIS-UK (2013) — 46% [5]. В еще одном регистре ОКСбпST, проведенном российскими исследователями (2017), смертность за 60 месяцев наблюдения составила 15,8%, при этом 72,2% из них умерли от ССЗ [6].

Сахарный диабет (СД) второго типа представляет собой быстрорастущую медицинскую и социальную проблему во всех индустриально развитых странах. По данным Международной ассоциации диабета (IDF), в 2011 году численность больных СД уже достигла 366 млн а по прогнозам экспертов ВОЗ, к 2030 году число больных СД второго типа составит 552 млн человек [7]. В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД, в РФ на окончание 2016 года на диспансерном учете состояли 4 млн пациентов с СД второго

типа [8]. Наличие СД второго типа у пациентов увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза, а также 30-дневную смертность после ИМ по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена. Летальность среди больных СД и ОКС выше и через год по сравнению с пациентами, не имеющими СД: 7 против 3% для ОКС без подъема ST и 13 против 8% для больных ОКС с подъемом ST [9]. Доказано, что больные с сопутствующим СД второго типа погибают от острого ИМ в 3–4 раза чаще, чем пациенты с нормальным углеводным обменом [10]. Это связано с характерным для СД второго типа атеросклеротическим поражением дистальных отделов коронарного русла, нарушениями в системе гемостаза, липидного обмена, а также высокой активностью адгезивной и сосудосуживающей функций эндотелия [11].

Цель: изучить частоту и структуру неблагоприятных годовых исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от наличия СД второго типа.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 153 больных ОКСбпST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии городской клинической больницы имени М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения г. Москвы с направительным диагнозом «ОКС» в период с марта 2014-го по январь 2017 года. Из 153 пациентов НС была диагностирована у 106 (69,3%), ИМ — у 47 (30,7%) больных. При поступлении пациентам проводились оценка критериев включения и исключения и подписание информированного согласия, после чего принималось решение о включении больного в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГКБ имени М. Е. Жадкевича. Критериями включения участников в исследование являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании;

2) возникшие в течение 24 часов до госпитализации НС или ИМ без подъема сегмента ST. Критериями исключения являлись: 1) ОКСбпST, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 2) хронические заболевания в стадии обострения; 3) инфекционные заболевания; 4) психические заболевания. К концу годового этапа наблюдения исход был известен у 139 (90,1%) пациентов общей группы. Все пациенты были разделены на две группы: группа 1 — с наличием СД второго типа ($n = 44$ [28,7%]), годовой прогноз определен у 40 (90,9%) пациентов. Вторая группа — 109 (71,2%) пациентов без СД второго типа, годовой прогноз определен у 99 (90,8%) пациентов. В каждой исследуемой группе оценивали наличие неблагоприятных исходов в течение срока наблюдения: сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, нефатального острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации по поводу НС, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также комбинированной конечной точки (ККТ), включающей все перечисленные неблагоприятные исходы.

Обследование предполагало, помимо традиционных для пациентов с данной патологией методов, определение значения высокочувствительного тропонина I и тропонина T (hs-cTnI и hs-cTnT), мозгового натрийуретического пептида (BNP), креатинфосфокиназы, прокальцитонина, миоглобина, сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (кардиоБСЖК), С-реактивного белка высокой чувствительности (hs-CRP), гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Инструментальное обследование было проведено в течение двух часов с момента госпитализации и состояло из проведения электрокардиографии (аппарат Nicon Kohden ECG-1250), эхокардиографии (аппарат Toshiba Aplio MX), коронароангиографии (ангиографическая установка Infinix VC-I, Toshiba). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 (MedCalc). Две независимые группы

Таблица 1

Исходная сравнительная клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от наличия и отсутствия СД второго типа

Характеристики	Группа 1, n = 44	Группа 2, n = 109	P
Мужчины, n (%)	15 (34,1)	55 (50,4)	0,06
Возраст, Me (Q25; Q75), лет	74,5 (63,5; 78,5)	66 (56; 78)	0,14
Диагноз при выписке ИМ, n (%)	12 (27,3)	27 (24,8)	0,74
Застойная ХСН в анамнезе, n (%)	6 (13,6)	19 (17,4)	0,56
Стенокардия в анамнезе, n (%)	37 (84,1)	85 (77,9)	0,39
ПИКС в анамнезе, n (%)	23 (52,3)	51 (46,8)	0,53
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (11,4)	16 (14,7)	0,58
АГ в анамнезе, n (%)	41 (93,2)	95 (87,2)	0,39
ЧКВ в анамнезе, n (%)	13 (29,5)	23 (21,1)	0,26
КШ в анамнезе, n (%)	2 (4,55)	6 (5,5)	0,80
Курение, n (%)	6 (13,6)	22 (20,2)	0,34
Класс ОЧН по Killip III-IV, n (%)	1 (2,3)	7 (6,4)	0,29
ФВ ЛЖ менее 40, n (%)	7 (15,9)	16 (14,7)	0,84
НРС: ФП/ТП, n (%)	8 (18,2)	28 (25,7)	0,32
Ишемические изменения на ЭКГ, n (%)	19 (43,2)	34 (31,2)	0,16

Примечание: данные в таблице представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (25-й процентиль; 75% процентиль). ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АГ — артериальная гипертензия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события на годовом этапе наблюдения у пациентов после индексного ОКСбпСТ

Конечная точка	С СД второго типа, n = 40	Без СД второго типа, n = 99	P
Смерть, n (%)	5 (12,5)	15 (15,1)	0,747
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (5,0)	7 (7,1)	0,722
ОНМК, n (%)	8 (20,0)	5 (5,1)	0,008
Сердечная недостаточность, n (%)	3 (7,5)	4 (4,0)	0,375
ККТ, n (%)	18 (45,0)	31 (31,3)	0,120

Примечание: данные в таблице представлены в виде абсолютного числа больных (%). ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ККТ — комбинированная конечная точка.

по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Характеристика исследуемых групп пациентов по основным клинико-anamnestическим критериям приведена в табл. 1. По клинико-anamnestической характеристике между первой (пациенты с СД второго типа)

и второй (пациенты без диабета) группами пациентов с ОКСбпСТ достоверных различий не было, однако отмечалась четкая тенденция, близкая к достоверности (p = 0,06) в отношении большего количества мужчин в группе пациентов без диабета по сравнению с пациентами с наличием СД второго типа. Значительная часть пациентов имели отягощенный анамнез по ИБС. Клиника стенокардии ранее прослеживалась у 37 (84%) пациентов с СД второго типа и у 85 (77,9%) пациентов без диабета. ЧКВ перенесли

13 (29,5%) и 23 (21%), коронарное шунтирование (КШ) — 2 (4,55%) и 6 (5,5%) пациентов соответственно. Подавляющая часть пациентов страдали артериальной гипертензией (АГ): 41 (93,2%) пациент первой и 95 (87,2%) второй исследуемой группы. ОНМК в анамнезе отмечалось у 5 (11,4%) пациентов с СД второго типа и у 16 (14,7%) — в группе без диабета. У трех пациентов был впервые выявлен СД второго типа. Исходная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была незначительно снижена в обеих группах и составляла 53,0% (43,0; 57,0) и 56,0% (46,0; 59,0) соответственно.

На госпитальном этапе частота приема β-блокаторов, статинов, антикоагулянтной и двойной дезагрегантной терапии достоверно не различалась между исследуемыми группами пациентов. Исключение составили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые достоверно чаще принимали пациенты с СД второго типа по сравнению с пациентами без такового: 39 (88,7%) против 72 (66%); p = 0,0046.

Частота развития и структура неблагоприятных исходов на годовом этапе наблюдения у пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от наличия и отсутствия у них СД второго типа представлена в табл. 2. В группе пациентов с СД второго типа умерли по сердечно-сосудистой причине 5 (13,5%) против 15 (15,8%) пациентов в группе без диабета, ИМ развился у 2 (5,9%) пациентов с СД второго типа и у 7 (7,8%) без диабета, 3 (9,4%) пациента с СД второго типа и 4 (4,9%) без такового были как минимум неоднократно госпитализированы с явлениями декомпенсации кровообращения. ОНМК достоверно чаще (p = 0,008) зафиксировано в группе пациентов с СД второго типа — 8 (21,6%) против 5 (5,7%) пациентов без СД второго типа (p = 0,008). Частота наступления ККТ недостоверно (p = 0,12) чаще отмечалась в группе пациентов с СД второго типа по сравнению с таковым показателем у пациентов без нарушения углеводного обмена.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика пациентов обеих групп в зависимости от на-

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов на этапе индексного ОКСбпСТ с наличием или отсутствием СД второго типа в зависимости от наступления КТ на годовом этапе наблюдения

Признак	С СД второго типа, n = 40		P	Без СД второго типа, n = 99		P
	С ККТ + (n = 14)	Без ККТ (n = 26)		С ККТ (n = 23)	Без ККТ (n = 76)	
GRACE, баллы	130 (129; 132)	123 (112; 125)	0,56	137 (119; 170)	112 (91; 134)	0,0018
Возраст, лет	74 (65; 83)	74 (63; 77)	0,99	79 (76; 82)	64 (56; 76)	0,00002
АД сист., мм рт. ст.	175 (140; 210)	126 (126; 190)	0,24	150 (130; 170)	140 (125; 158)	0,16
АД диаст., мм рт. ст.	85 (80; 90)	78 (70; 90)	0,38	89 (80; 90)	80 (76; 90)	0,21
Тропонин Т, нг/л	0,05 (0,02; 0,07)	0,04 (0,01; 0,07)	0,77	0,04 (0,02; 0,21)	0,04 (0,02; 0,11)	0,28
BNP, пг/мл	117 (69,4; 166,5)	21,9 (19,8; 57,8)	0,08	98,4 (29,7; 235)	24,6 (9,7; 49,1)	0,0009
Креатинин, мкмоль/л	97 (91; 104,5)	93 (58,7; 97)	0,56	107,5 (96; 121)	99 (86; 110)	0,05
СКФ, мл/мин	58,5 (50; 67)	77 (66; 99)	0,24	45 (40; 62)	62 (52; 75)	0,0006
HbA1C, %	7,9 (6,9; 8,9)	7,6 (7; 8,2)	0,99	5,3 (5,1; 5,4)	5,2 (4,8; 5,6)	0,47
Глюкоза, ммоль/л	10,6 (6,8; 14,4)	7 (4,7; 8,1)	0,56	5,85 (5,4; 7,0)	5,6 (5,0; 6,1)	0,1
Гемоглобин, г/л	119 (118; 120)	121 (118; 123)	0,38	119,5 (104; 124)	130 (121; 138)	0,002
Тропонин I, нг/л	0,03 (0,01; 0,05)	0,01 (0,01; 0,02)	0,77	0,05 (0,01; 0,18)	0,02 (0,01; 0,5)	0,03
ПИКС в анамнезе, %	0	13 (50,0)	—	9 (39,1)	38 (50,0)	0,36
ОНМК в анамнезе, %	2 (14,2)	2 (7,7)	0,50	6 (26,1)	9 (11,8)	0,09
Стенокардия в анамнезе, %	13 (92,8)	21 (80,7)	0,30	20 (86,9)	57 (75,0)	0,22
АГ в анамнезе, %	14 (100)	24 (92,3)	0,18	19 (82,6)	68 (89,5)	0,37
ЧКВ госпитально, %	4 (28,4)	6 (23,1)	0,70	2 (8,7)	17 (22,4)	0,14
КШ госпитально, %	0	2 (7,7)	—	1 (0,04)	5 (6,5)	0,69

Примечание: данные в таблице представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (25-й процентиль; 75% процентиль). АД — артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АГ — артериальная гипертензия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

ступления КТ на годовом этапе. Сравнительный анализ исходных данных показал наличие достоверных различий в исследуемых подгруппах пациентов в основном при отсутствии СД второго типа. Так, пациенты без диабета, у которых на этапе 12-месячного наблюдения были зарегистрированы КТ, были достоверно ($p = 0,00002$) старше пациентов с благоприятным исходом, имели большую медиану баллов по шкале GRACE ($p = 0,0018$), уровня тропонина I ($p = 0,03$) и BNP (0,0009), меньшую медиану скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенную по формуле MDRD ($p = 0,0006$), и меньшую медиану уровня гемоглобина ($p = 0,002$). Также отмечалась четкая тенденция ($p = 0,09$) в отношении более частоты наличия ОНМК в анамнезе в группе пациентов с неблагоприятным годовым прогнозом по сравнению с таковым показателем у пациентов без КТ.

Для пациентов с наличием СД второго типа и различным годовым прогнозом достоверных различий по клинко-анамнестическим характеристикам выявлено не было, однако отмечалась тенденция в отношении более высокого балла по шкале GRACE, среднего систолического и диастолического АД, уровня тропонина Т и I, BNP, глюкозы крови при поступлении, более низкого уровня СКФ, более частоты наличия в анамнезе ОНМК, стенокардии и АГ при наличии неблагоприятного годового прогноза по сравнению с аналогичными характеристиками у пациентов с благоприятным прогнозом. Кроме того, пациенты с КТ при наличии СД второго типа закономерно характеризовались на этапе индексной госпитализации достоверно более высоким уровнем гликированного гемоглобина ($p = 0,000002$) и глюкозы ($p = 0,006$) по сравнению с аналогичными по-

казателями пациентов с КТ без СД второго типа. По частоте проведенных коронароангиографий (КАГ) и ЧКВ исследуемые группы пациентов были сопоставимы.

Обсуждение

В ходе настоящего исследования установлено, что по отягощенному сердечно-сосудистому анамнезу (частота стенокардии, АГ, ОНМК) достоверных различий между пациентами с наличием и отсутствием СД второго типа выявлено не было, в то время как по данным литературы отмечается, что важнейшей особенностью СД является значимая частота сердечно-сосудистых осложнений и высокий уровень смертности больных [12]. Причем риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с СД в 2–3, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Продemonстрировано, что у больных

СД второго типа риск развития ИБС в 2–4, а ХСН в 2–3 раза выше, чем у лиц без диабета, при этом отмечено, что при СД второго типа в 80 % случаев формируется АГ [13].

Частота наступления суммарно неблагоприятного исхода достоверно чаще отмечалась у пациентов с наличием СД второго типа по сравнению с пациентами без такового. Во многих исследованиях подтверждается, что СД второго типа ассоциирован с неблагоприятным прогнозом при ИБС [14]. В одном из исследований, посвященных изучению годового прогноза больных ОКС с подъемом сегмента ST, было показано, что при наличии неблагоприятного исхода (смерть, повторный ИМ, НС) СД второго типа встречался почти в два раза чаще по сравнению с пациентами с благоприятным годовым прогнозом [15].

Кроме того, нами выявлен интересный факт достоверно более частого развития ОНМК в течение годового наблюдения за пациентами после индексного ОКСбпST при наличии СД второго типа по сравнению с частотой такового показателя в группе пациентов без диабета.

В 10 % случаев причиной смерти больных СД второго типа являются цереброваскулярные расстройства [16]. В одной из работ было продемонстрировано, что увеличение толщины комплекса интима-медиа и обнаружение бляшек в сонных артериях ассоциировано с наличием СД второго типа [17]. Мы не изучали выраженность атеросклероза в брахиоцефальных артериях (БЦА), однако на основе других работ [18] можно предположить, что и у пациентов нашего исследования причиной развития ОНМК могло являться атеросклеротическое поражение БЦА. В развитии ОНМК у больных СД второго типа немаловажная роль принадлежит также хронической мозговой сосудистой недостаточности, среди причин которой следует отметить поражение симпатических вазомоторных нервов, понижение окислительных процессов и гипоксанию. Причинами развития инфаркта мозга тромботического характера у больных СД являются

значительные атеросклеротические изменения сосудов мозга, повышение вязкости крови и нарушение ее коагуляционных свойств (угнетение антисвертывающей и активация свертывающей системы) [19]. Дополнительным фактором риска ОНМК при СД является гипогликемия, которая приводит к спазмированию сосудов, повышению АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсового давления, а также увеличивает вязкость крови и снижает капиллярный кровоток [20].

При сравнительном анализе основных клинико-анамнестических параметров пациентов с различным годовым прогнозом нами установлены достоверные различия преимущественно для группы пациентов без диабета. Так, наличие неблагоприятных годовых исходов было ассоциировано с более старшим возрастом, высоким баллом по шкале GRACE, уровнем тропонина I и BNP, уменьшением СКФ и гемоглобина, определенными в индексную госпитализацию. Значимость шкалы GRACE продемонстрирована в ряде работ, в том числе в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2015) по ведению больных ОКСбпST [21]. Влияние сниженной СКФ на оценку отдаленного прогноза после ОКС стало предметом исследования F. Schiele (2006), которое продемонстрировало положительную корреляцию между снижением функции почек и риском смерти [22]. Согласно результатам работы, опубликованной в 2017 году, наиболее значимыми предикторами развития повторных коронарных событий у больных ОКС в течение шести месяцев наблюдения являлись наряду с непроведением КАГ и ЧКВ в госпитальном периоде, снижение СКФ [23]. С. С. Нига и соавт. (2017) доказана неблагоприятная прогностическая роль нарушения функции почек на когorte пациентов с ОКСбпST в течение 1,5 года после индексного события [24]. В исследованиях FAST, FRISC II, OPUS-TIMI-16, TIMI II B, GUSTO-IV, ICON исследовались диагностическая и прогностическая значимость NTproBNP. Было продемонстрировано, что, помимо маркера ХСН

у больных ОКС, NTproBNP может являться показателем распространенности ишемии, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозами в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и декомпенсации ХСН [25].

Несмотря на то что для пациентов с наличием СД второго типа нам не удалось установить достоверных различий в клинико-анамнестических характеристиках при разных прогнозах, обращает на себя внимание четкая тенденция в отношении более высокого уровня BNP в случае неблагоприятного годового исхода по сравнению с пациентами, характеризующимися благоприятным прогнозом. Важно подчеркнуть, что СД вызывает развитие ХСН независимо от наличия или отсутствия ИБС за счет развития диабетической кардиомиопатии, связанной с микроангиопатией и нарушением микроциркуляции, что ведет к нарушению биоэлектрической активности миокарда, снижению его сократительной способности и развитию диастолической дисфункции миокарда. Важным фактором развития ХСН у пациентов с СД является образование конечных продуктов избыточного гликирования. Так, в исследовании, включавшем пациентов с ХСН и СД, при проведении биопсии миокарда установлено увеличение осаждения конечных продуктов избыточного гликирования и объемной фракции интерстициального коллагена [26]. В последующем исследовании [27] у пациентов с ХСН выявлена прямая корреляция между растворимой формой рецептора конечных продуктов гликирования белков и выраженностью ИБС, тяжестью ХСН, а также уровнем BNP. Продemonстрировано, что у пациентов с ХСН и СД натрийуретические пептиды являются мощными предикторами неблагоприятного прогноза [28, 29].

Выводы

1. Частота наступления суммарных неблагоприятных годовых исходов недостоверно ($p = 0,12$) чаще отмечалась в группе пациентов с СД второго типа (45,0%)

по сравнению с таковым показателем у пациентов без нарушения углеводного обмена (31,3%).

2. Пациенты с наличием неблагоприятных годовых исходов после индексного ОКСбпСТ вне зависимости от наличия или отсутствия СД второго типа характеризовались отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, более тяжелыми клиническими и лабораторными характеристиками в сравнении с пациентами с благоприятным прогнозом, при этом достоверные различия были выявлены только для пациентов без диабета.
3. У пациентов с СД второго типа из всех неблагоприятных исходов после индексного ОКСбпСТ достоверно ($p = 0,008$) чаще встречалось ОНМК на годовом этапе наблюдения (20,0% в сравнении с таковым показателем у пациентов без диабета [5,1%]).

Список литературы

1. ACC/AHA 2015 Guidelines for the Management of Patients With UA/Non-STEMI: European Heart Journal.— 2016.— 37: 267–315.
2. Концевая А. В., Калинина А. М., Колтунов И. Е., Оганов Р. Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. Новости кардиологии.— 2013.— № 4: 10–12.
3. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ERICO-ECG study / Brandão RM, Samesima N, Pastore CA et al. / Journal of Electrocardiology.— 2016.— 49: 411–416.
4. Long-term Prognosis of Patients with Acute non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction undergoing Different Treatment Strategies Bo Z., Da-Peng S. et al. / Chinese Medical Journal.— 2015.— Vol. 128.— № 8.— P. 1026–1031.
5. Long-Term Outcomes and Causes of Death After Acute Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area. Vagnarelli/Fabio et al. / American Journal of Cardiology.— Vol.— 115.— № 2.— P. 171–177.
6. Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А., Жидкова И. И., Клименкова А. В., Барабаш О. А.— Факторы, влияющие на развитие летальных исходов у пациентов в течение пяти лет после острого коронарного синдрома без подъема сегмента.— Неотложная кардиология.— 2017.— № 2.— С. 3–12.
7. Сунцов Ю. И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа.— Сахарный диабет.— 2012.— № 1.— С. 6–10.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова.— 8-й выпуск.— М.: УП ПРИНТ; 2017.
9. Шмидт Е. А. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом, подвергшихся чрезкожным коронарным вмешательствам: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Е. А. Шмидт.— Кемерово, 2010.— 23 с.
10. Какорин С. В., Шашкова Л. С., Мкртумян А. М. Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена.— Сердце.— 2012.— № 1: 5.
11. Дедов И. И., Омеляновский В. В., Шестакова М. В., Авксентьева М. В., Игнатова В. И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации.— Сахарный диабет.— 2016 (1): 4–10.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой.— Москва, 2013.— 118 с.
13. Standards of Medical Care in Diabetes.— Diabetes Care.— 2013.— Vol. 36.— Suppl. 1.— P. S11–S66.
14. Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа.— Российский кардиологический журнал.— 2015.— Т. 6.— № 122.— С. 30–37.
15. Шмидт Е. А., Бернс С. А., Осокина А. В., Клименкова А. В., Чувичкина О. В. Шкала прогнозирования неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся неотложному чрезкожному коронарному вмешательству.— Терапевтический архив.— 2014.— 4.— С. 13–18.
16. Аметов А. С., Кочергина И. И. Роль и место отечественных препаратов Глиформин и Глимекомб в лечении сахарного диабета 2 типа.— РМЖ. Эндокринология.— 2011.— № 27.— С. 167.
17. Касаткина С. Г., Панова Т. Н. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медия и молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа.— Российский кардиологический журнал.— 2012.— № 3 (95).— С. 47–50.
18. Грачева С. А., Клефтортова И. И., Шамхалова М. Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом.— Сахарный диабет.— 2012 (1): 49–55.
19. Какорин С. В., Тулякова Э. В., Воронкова К. В., Мкртумян А. М. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа.— Сахарный диабет.— 2013.— № 1.— С. 63–70.
20. Гудкова В. В., Усанова Е. В., Мешкова К. С., Стаховская А. В. Мозговой инсульт у больных сахарным диабетом.— Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет».— 2014.— № 20.— С. 42–47.
21. Roffi M., Patrono C., Collet J-P. et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.— European Heart Journal.— 2015.
22. Schiele F., Legallery P., Didier K. Impact of Renal Dysfunction on 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction.— Ibid.— 2006.— Vol. 151.— № 3.— P. 661–667.
23. Nguyen T., Le K. K., Cao H. T., et al. Association between in-hospital guideline adherence and post discharge major adverse outcomes of patients with acute coronary syndrome in Vietnam: a prospective cohort study.— BMJ Open.— 2017.— 5: 7 (10).
24. Higa C. C., Novo F. A., Nogueira I., et al. Single spot albumin to creatinine ratio: A simple marker of long-term prognosis in non-ST segment elevation acute coronary syndromes.— Cardiol J.— 2016; 23 (3): 236–41.
25. Аляви А. А., Варисханова С. Ф., Маматкулов Х. А. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом после реваскуляризации.— Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.— 2012.— № 29.— С. 46–50.
26. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension.— Circulation.— 2008; 117: 43–51.
27. Raposeiras-Roubin S., Rodino-Janeiro B. K., Grigorian-Shamagian L., et al. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels: New Roles for Soluble RAGE.— Eur J Heart Fail.— 2010.
28. Markus M. R., Stritzke J., Wellmann J., et al. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: The MONICA/KORA Augsburg cohort study.— Nutr Metab Cardiovasc Dis.— 2011; 21: 189–96.
29. Van den Hurk K., Alsema M., Kamp O., et al. Slightly elevated B-type natriuretic peptide levels in a non-heart failure range indicate a worse left ventricular diastolic function in individuals with, as compared with individuals without, type 2 diabetes: the Hoom Study.— Eur J Heart Fail.— 2010.— 12 (9): 958–65.

Эффективная терапия хронической боли становится доступнее

- По данным ВОЗ, хроническая боль является самостоятельным заболеванием, от которого страдают более 20 % людей в мире. Одной из наиболее распространенных причин хронической боли являются ревматологические заболевания и поражения суставов.
- По результатам исследования «Путь пациента» компании «Сандоз», с хронической болью сталкиваются 23 млн россиян. По данным опроса, высокая стоимость противобольных препаратов называется в качестве основной причины отказа от лечения современными препаратами.
- Компания «Сандоз» выводит на российский рынок первый дженерик эторикоксиба Костарокс®, открывая новые возможности в лечении хронической боли, связанной с такими серьезными и инвалидизирующими заболеваниями, как остеоартрит, ревматоидный артрит и другие.

В проекте новой Международной классификации болезней (МКБ-11) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хроническая боль признана самостоятельным заболеванием, что подтверждает факт серьезности проблемы терапии хронической боли для современного общества¹. По данным ВОЗ, от хронической боли страдают около 20 % людей в мире¹. По итогам крупнейшего исследования по распространенности болевого синдрома и его влияния на качество жизни человека, каждый пятый взрослый европеец страдал хроническим болевым синдромом (не связанным с онкологическим заболеванием) более шести месяцев, 66 % страдали от умеренной боли, а 34 % — от выраженной. Кроме того, у 46 % опрошенных боль носила постоянный характер².

Комментирует доктор медицинских наук, профессор, ВРИО директора НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой А. М. Лиля: «Хроническая боль напрямую влияет на продолжительность и качество жизни человека. Исследования показывают, что больше половины респондентов имели ограничения или были неспособны к физическому труду, треть респондентов потеряли или сменили работу из-за хронической боли, а 21 % опрошенных отмечали депрессию, связанную с хронической болью². Также, согласно статистике, треть больных не получают адекватного обезболивания². Это одни из основных показателей, на которые стоит обратить внимание, учитывая тот факт, что прием НПВП при лечении пациентов с хронической болью обязателен и необходим. В то же время продолжительность приема для большинства НПВП ограничена и может составлять всего 7–14 дней — при многих заболеваниях этого недостаточно для купирования болевого синдрома».

Также важно помнить, что хроническая боль способна усугублять течение уже имеющихся у пациента заболеваний, приводить к развитию новых (депрессия, язва желудка) и значительно повышать уровень смертности. Исследования подтверждают, что у больных, ежедневно испытывающих боль в спине, риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений возрастает на 113 %³. До 45 % людей в различных регионах мира страдают рецидивирующей

и хронической болью, наиболее часто хронические боли встречаются при наличии ревматологических заболеваний и проблемах с суставами³.

Для повышения эффективности, качества и доступности длительного лечения боли при широком спектре заболеваний компания «Сандоз» выводит на российский рынок первый дженерик эторикоксиба Костарокс®. Три дозировки препарата, предназначенные для лечения хронической боли при остеоартрозе, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и подагре, обеспечивают быстрый и продолжительный обезболивающий и противовоспалительный эффекты в сочетании с минимальными рисками развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Согласно данным мета-анализа 176 клинических исследований, эторикоксиб продемонстрировал наименьший риск серьезных осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта как в сравнении с неселективными НПВП (диклофенак, напроксен, ибупрофен), так и в сравнении с другим высокоселективным препаратом — целекоксибом⁴.

«По данным всероссийского исследования „Путь пациента“, проведенного компанией Ipsos при поддержке „Сандоз“ в 2017 году, с хронической болью сталкиваются около 23 млн россиян⁵. Интересен тот факт, что 16 % человек, обратившихся в аптеку с запросом на НПВП, уходят без покупки, и основной причиной фармацевты называют высокую стоимость препарата, а это каждый шестой пациент! Для „Сандоз“, помимо качества препарата, его эффективности и профиля безопасности, огромную роль играет такой фактор, как доступность этого препарата для пациентов. Именно поэтому по цене Костарокс практически на треть доступнее единственного аналога, что открывает новые возможности для терапии пациентов, которым требуется длительное лечение болевого синдрома. Это яркий пример того, как компания „Сандоз“ делает качественную медицинскую помощь доступной», — прокомментировала Мария Королева, медицинский директор компании «Сандоз».

³Kun Zhu et al. Association of Back Pain Frequency With Mortality, Coronary Heart Events, Mobility, and Quality of Life in Elderly Women. *Spine*. 32 (18): 2012-2018, AUG 2007.

¹Проект МКБ-11. <https://icd.who.int/dev11/l-m/en>. <http://id.who.int/icd/entity/1581976053>. Дата доступа 24.05.2018.

²Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333

⁴van Walsem et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac and celecoxib with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17: 66.

⁵Данные опроса Ipsos, 2018, проведенного среди жителей городов с населением более 250 тыс.





Образование ради жизни

1–2 июня в Москве прошел II Медицинский форум Teva «Кардио Сфера — 2018», посвященный теме «Сердечно-сосудистые заболевания: новые цели и новые возможности в эффективном лечении пациентов».

Научным руководителем форума стал академик РАН Юрий Никитич Беленков.

Образовательный марафон включил семь научных симпозиумов и шесть групповых дискуссий. Форум объединил 20 экспертов с мировым именем и более 300 врачей-участников из разных регионов России. Кроме того, порядка двух тысяч специалистов присоединились к онлайн-трансляции из России, Казахстана и Беларуси.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в нашей стране: ежегодно из-за них умирает почти миллион человек. Многие случаи инфарктов и инсультов могут быть предотвращены, если пациент будет получать своевременную и адекватную терапию, вести здоро-

вый образ жизни. Чтобы назначить действенное и индивидуальное лечение для больного, врачам необходимо обладать актуальной информацией о методах профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

История каждого пациента индивидуальна, и часто он нуждается в помощи различных специалистов из-за сочетания многих заболеваний или развития осложнений.

На форуме «Кардио Сфера — 2018» лидеры из различных областей медицины, занимающиеся проблемами кардиологических пациентов, рассказали, что было достигнуто за последнее время и как правильно лечить с позиции сегодняшнего дня.

Teva собрала на одной площадке мультидисциплинарную команду экспертов: кардиологов, эндокринологов, неврологов, гепатологов, клинических фармакологов, терапевтов, геронтологов. Также состоялась сессия с участием известного психолога, который рассказал, как найти правильный подход к каждому пациенту.

«За два дня мы обсудили наиболее важные практические вопросы не только лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но и проблемы в таких смежных областях, как эндокринология, гериатрия, неврология, гепатология. Это очень важно для врачей, участвующих в данном форуме, так как междисциплинарные вопросы встречаются каждый день в ведении пациентов», — отметил Юрий Никитич Беленков, академик РАН.

«Teva всегда готова продолжать партнерство с медицинским сообществом. Уверены, этот традиционный образовательный форум вносит свой вклад в улучшение жизни и здоровья наших пациентов», — заметил Рустам Галеев, медицинский директор Teva по России и Евразии.

В 2019 году Teva планирует снова объединить на одной образовательной площадке ведущих экспертов из разных областей медицины и практикующих врачей, чтобы вместе постараться улучшить помощь пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научно-практическая конференция «Реабилитация в многопрофильной клинике»

**5–6 октября
2018 года**

Организатор: Научно-образовательный центр ЦКБ РАН

Адрес проведения: г. Москва, Литовский бульвар, 1А (ЦКБ РАН)

Приглашаются врачи различных специальностей. Участие для всех врачей бесплатное. Председателем программного комитета конференции является главный внештатный специалист-реабилитолог Минздрава России Иванова Галина Евгеньевна.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru



Силденафил Кардио

Лечение легочной гипертензии

ДЫШИ ЛЕГКО!



МНН: Силденафил

Фармгруппа: вазодилатирующее средство

Форма выпуска: ● 20 мг №90

Показания к применению: легочная гипертензия

Способ применения: 3 раза в день в одно и то же время

Механизм действия: способствует расслаблению кровеносных сосудов легких, увеличивается приток крови к легким