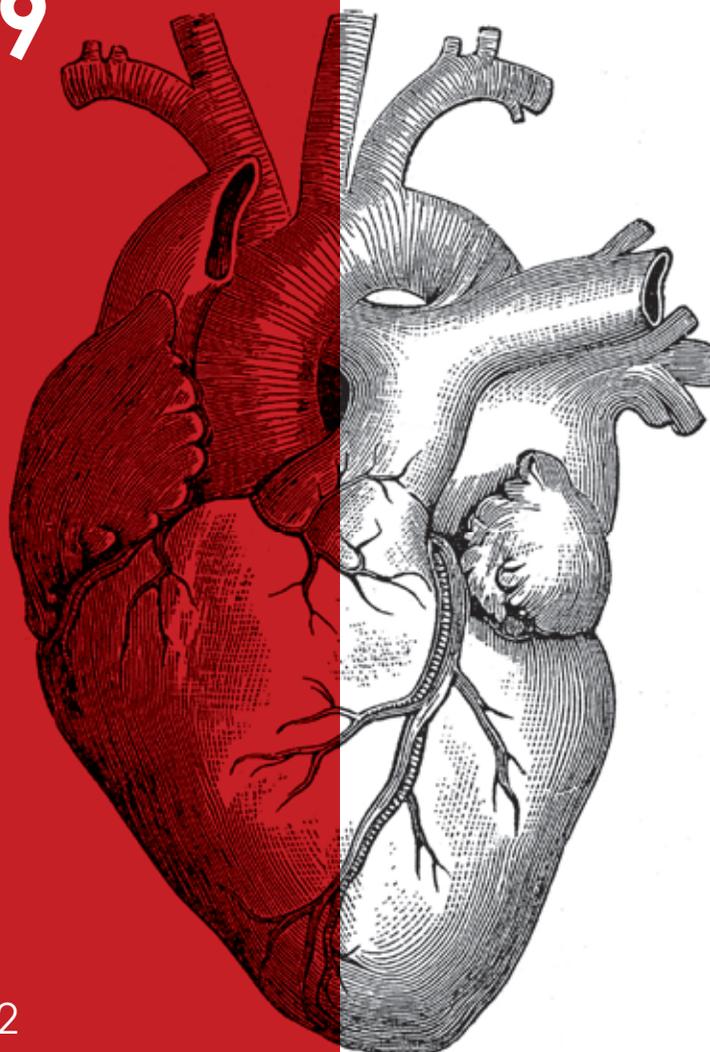


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

20

ТОМ 15
2019

КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ №2

Профессор Ф.Т. АГЕЕВ
о состоянии проблемы
артериальной гипертензии
и возможности
снижения смертности
от сердечно-сосудистых
заболеваний

6

Влияние телмисартана
на прогноз больных
высокого риска
сердечно-сосудистых
осложнений

28

Роль дефицита магния
и калия в развитии
сердечно-сосудистых
заболеваний
и их осложнений

54



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru



Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 20.
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Кардиология и ангиология»
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 20.
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Cardiology and Angiology’
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМИРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМИРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 15 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Ф.Т. АГЕЕВ: «Кто бережет себя и заботится о собственном здоровье, тот меньше болеет и дольше живет. Эта формула актуальна во все времена и для всех народов» 6

Клинические исследования

Т.А. ФЕДОРОВА, Е.А. ИВАНОВА, Н.А. СЕМЕНЕНКО, А.П. РОЙТМАН, С.Я. ТАЗИНА, Н.В. ЛОЩИЦ, М.К. РЫБАКОВА

Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом 10

В.В. ЕВДОКИМОВ, А.Г. ЕВДОКИМОВА, Е.Н. ЮЩУК
Эффективность и безопасность применения карведилола в схеме терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких 18

Клиническая эффективность

М.Д. СМIRНОВА, Т.В. ФОФАНОВА
Длительное применение сартанов в амбулаторной практике: телмисартан и его возможности при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией 28

Г.А. СИЛЬВЕСТРОВА, Т.В. ФОФАНОВА, З.Н. БЛАНКОВА, Ф.Т. АГЕЕВ
Возможности повышения низкой приверженности терапии статинами 36

Лекции для врачей

А.Б. БАСИНКЕВИЧ, Ю.В. ДАНИЛУШКИН, Ю.Г. МАТЧИН, Ф.Т. АГЕЕВ
Диагностическая коронароангиография в амбулаторных условиях 44

Обзор

Г.А. БАРЫШНИКОВА, С.А. ЧОРБИНСКАЯ, И.И. СТЕПАНОВА
Дисбаланс электролитов и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний 54

Медицинский форум

Уроки, достижения и перспективы терапии стабильных пациентов с ИБС 62

Contents

People. Events. Dates

Professor F.T. Ageev: 'The One, Who Takes Care of Himself/ Herself and His/Her Own Health, is Less Sick and Lives Longer. This Formula is Relevant at All Times and for All Nations'

Clinical Studies

T.A. FYODOROVA, Ye.A. IVANOVA, N.A. SEMENENKO, A.P. ROITMAN, S.Ya. TAZINA, N.V. LOSHCHITS, M.K. RYBAKOVA

Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome

V.V. YEVDOKIMOV, A.G. YEVDOKIMOVA, Ye.N. YUSHCHUK
Efficacy and Safety of Carvedilol in Combination with Bronchodilators in Patients with CHF of Ischemic Origin and COPD

Clinical Efficacy

M.D. SMIRNOVA, T.V. FOFANOVA
Prolonged Use Sartans in Ambulatory Practice: Telmisartan and Its Advantages in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases

G.A. SILVESTROVA, T.V. FOFANOVA, Z.N. BLANKOVA, F.T. AGEYEV
Opportunities to Increase Low Adherence to Statin Therapy

Clinical Lectures

A.B. BASINKEVICH, Yu.V. DANILUSHKIN, Yu.G. MATCHIN, F.T. AGEYEV
Outpatient Coronary Angiography

Review

G.A. BARYSHNIKOVA, S.A. CHORBINSKAYA, I.I. STEPANOVA
Electrolyte Imbalance and Its Role in the Development of Cardiovascular Diseases

Medical Forum

Lessons, Achievements and Outlooks of CAD Stable Patients' Therapy

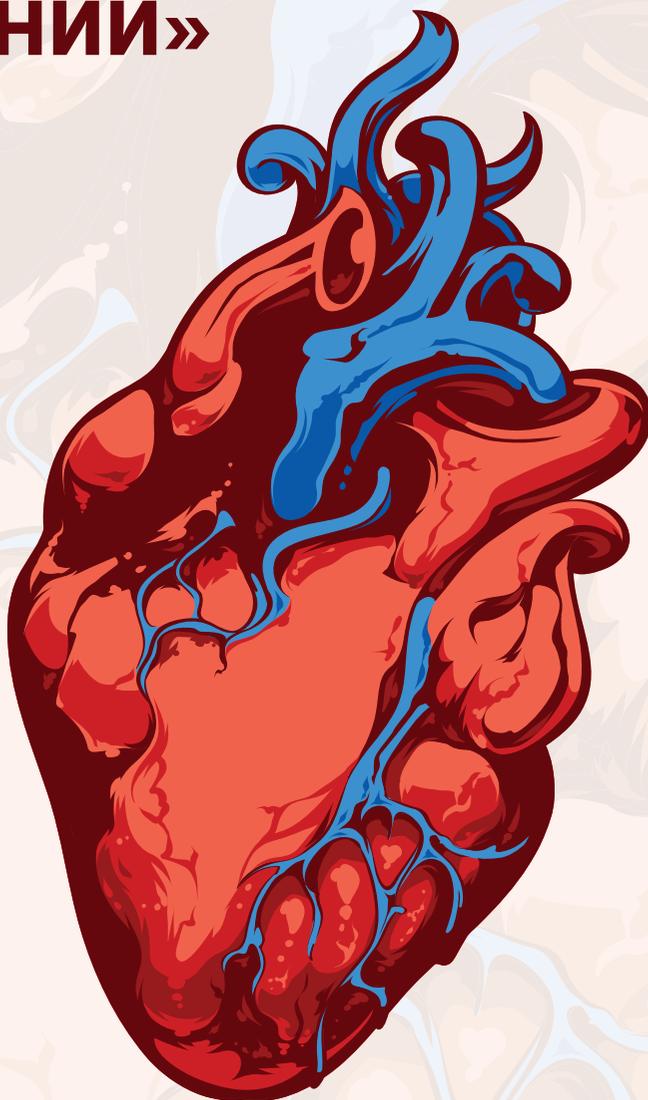
 **МЕДИКА**
МЕДИЦИНСКИЙ ХОЛДИНГ

 СЕТЬ КАРДИОЦЕНТРОВ
МЕДИКА

13-14
сентября 2019
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

IV Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием

«ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»



Регистрация prof.spbmedika.ru/cardio

Тел. +7 931 271-18-17

Холидей Инн Московские ворота, Московский пр-т, д. 97А



Профессор Ф.Т. АГЕЕВ: «Кто бережет себя и заботится о собственном здоровье, тот меньше болеет и дольше живет. Эта формула актуальна во все времена и для всех народов»

О современном состоянии проблемы артериальной гипертонии, факторах риска развития хронической сердечной недостаточности и возможности снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний рассказывает главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Фаиль Таипович АГЕЕВ.



– Фаиль Таипович, какие сердечно-сосудистые заболевания наиболее часто встречаются в вашей клинической практике?

– В амбулаторной практике самыми распространенными заболеваниями являются артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения сердечного ритма. Сердечно-сосудистые заболевания, такие как АГ и ИБС, не всегда сопровождаются яркой клинической симптоматикой. В таких случаях перед специалистами нашего центра стоит задача провести необходимый комплекс современных лабораторных и функциональных диагностических исследований для точной постановки диагноза и выбора оптимальной тактики лечения.

Данные эпидемиологических исследований 2014–2015 гг. показали повышенный уровень артериального давления (АД) у 44% взрослого населения РФ. При этом о на-

личии заболевания знают не менее 70–80% пациентов. Большинство из них получают антигипертензивную терапию, однако только у половины уровень АД снижается. Более того, целевого уровня АД достигают лишь 14–15% мужчин и около 30% женщин. Такие гендерные различия обусловлены более высокой приверженностью лечению среди женщин. Но даже для них этот показатель крайне низок, особенно если сравнивать его с показателями в западных странах, в частности в США, где эффективный контроль АГ демонстрируют более 60% гипертоников. Низкий уровень контроля уровня АД среди российских пациентов объясняется неадекватным, подчас пренебрежительным отношением к собственному здоровью, недоверием к врачам и возможностям современной медикаментозной терапии. Поэтому необходимо принимать все меры по улучшению информирован-

ности населения о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, пропагандировать здоровый образ жизни и добиваться возврата доверия врачу и отечественной медицине, несколько утраченного в последние годы.

– Сердечная недостаточность – одна из основных причин инвалидизации и смертности во всех странах. Какова на сегодняшний день ситуация с распространенностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России?

– В эпидемиологическом многоэтапном исследовании ЭПОХА, проведенном в репрезентативной выборке в шести территориальных субъектах европейской части РФ, было показано, что в среднем 10–12 млн человек (8–9% населения нашей страны) имеют признаки сердечной недостаточности, причем в 2–2,5% случаев это тяжелые стадии ХСН с выраженными клиническими симптомами.

На сегодняшний день ХСН – одна из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности. Декомпенсация ХСН требует лечения в условиях стационара, утрата трудоспособности и инвалидизация ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на систему здравоохранения. Таким образом, ХСН ассоциируется с рядом нерешенных задач и требует поиска новых комплексных подходов к лечебно-реабилитационным мероприятиям. Не случайно в последнее время все чаще стали говорить о создании отдельной медицинской специальности «сердечная недостаточность», или службы, целью которой будет наблюдение и ведение пациентов с ХСН. Не следует забывать, что тяжесть состояния пациентов с ХСН и эффективность лечения во многом обусловлены сопутствующей патологией. Поэтому ведение таких больных предполагает прежде всего участие мультидисциплинарной команды врачей – кардиолога, кардиохирурга, физиотерапевта, нефролога, эндокринолога, а при необходимости и специалистов других медицинских областей. Командный подход позволяет снизить смертность на 37% по сравнению с традиционным ведением пациентов.

– Расскажите, пожалуйста, о формах сердечной недостаточности.

– Существует несколько классификаций сердечной недостаточности. Так, в зависимости от основного механизма развития выделяют систолическую и диастолическую формы. Систолическая связана с нарушением систолы – периода сокращения желудочков сердца. Наиболее частыми причинами ее развития являются ИБС, инфаркт миокарда, когда в результате сосудистой катастрофы и последующей ишемии погибает часть кардиомиоцитов работоспособного миокарда. В месте повреждения развивается компенсаторный или фокальный фиброз, возможно затем и аневризма. Компенсатор-

ная функция ложится на соседние здоровые области, которые берут на себя дополнительную нагрузку. Это приводит к развитию так называемого ремоделирования сердца – комплексу структурных и функциональных изменений камер сердца, вызванных чрезмерной активацией вазоконстрикторных, пролиферативных и антидиуретических нейрогормональных систем. Знание механизмов развития систолической формы ХСН позволяет эффективно использовать патогенетически обоснованные средства терапии – комплекс блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), бета-адреноблокаторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, который показал способность снижать смертность среди данной категории больных в среднем на 40–50%.

Тем не менее ХСН по-прежнему ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Только у 50% больных с впервые установленным диагнозом сердечной недостаточности ожидаемая продолжительность жизни достигает пяти лет. В чем причина? Ответ очевиден: в низкой приверженности больных назначаемой терапии и низкой приверженности врачей принятым рекомендациям по диагностике и лечению ХСН.

В основе развития диастолической дисфункции левого желудочка лежит нарушение расслабления и наполнения камеры левого желудочка, связанное с ухудшением податливости его стенок, обусловленное главным образом избыточным фиброобразованием в его толще (так называемый диффузный фиброз). Это не единственный механизм развития диастолической дисфункции. Свой вклад вносит и нарушение диастолических свойств самого кардиомиоцита, а также ряд других факторов. Но главным является диффузный фиброз миокарда, затрудняющий свободное расслабление кардиомиоцита, ухудшающий его кровоснабжение и доставку кислорода. К избыточному фиброобразованию как причине ХСН приводит

так называемое микрососудистое воспаление, которое, как и любое воспаление (известно из курса патофизиологии), всегда заканчивается фиброзом. Микрососудистое воспаление с последующим диффузным фиброзом сопровождается большинством сопутствующих заболеваний – АГ с гипертрофией, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую болезнь почек и др. Поэтому и лечение при диастолической форме ХСН более сложное, чем при систолической, и априори предполагает использование мультидисциплинарного подхода. Сегодня продолжается поиск препаратов, с помощью которых можно эффективно бороться с микрососудистым воспалением. Об одном из них я расскажу позже.

Итак, основной постулат патофизиологии ХСН: систолическая и диастолическая формы ХСН практически не отличаются клинически, но в основе имеют разные патогенетические механизмы.

– Каковы основные причины развития ХСН в нашей стране?

– Прежде всего недостаточный контроль уровня АД и эпидемический рост ожирения и диабета среди населения. При этом возрастает частота именно диастолической формы заболевания, протекающей с сохраненной систолической функцией левого желудочка. У таких пациентов ключевой показатель сократительной способности миокарда – фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) остается в пределах нормы ($\geq 50\%$). Но многие врачи по-прежнему, «по старинке», считают, что только сниженная фракция выброса левого желудочка свидетельствует о развитии сердечной недостаточности. Это во многом усложняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии больным ХСН. Алгоритм лечения пациентов с симптомами ХСН должен включать всестороннее обследование,



Актуальное интервью

назначение комплексной терапии с акцентом на борьбе с базовыми заболеваниями, будь то АГ или ИБС, или заболеваниями, сопровождающимися процессами микрососудистого воспаления.

– Какие, на ваш взгляд, подходы к лечению ХСН наиболее перспективны?

– Современная концепция лечения ХСН должна быть направлена на замедление прогрессирования заболевания и защиту органов-мишеней от поражения. Повторюсь: медикаментозная терапия пациентов с систолической формой ХСН с низкой фракцией выброса подразумевает использование препаратов нейрогормональной триады – блокаторов РАС – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), при их непереносимости – блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов), бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Несмотря на доказанную эффективность данной триады препаратов, в отечественной клинической практике подобная терапия назначается лишь 13% пациентов с низкой фракцией выброса. Скорее всего это связано с недостаточным уровнем компетентности и образования врачей первичного звена. На сегодняшний день единственно правильной представляется комбинированная терапия с использованием триады современных препаратов. Причем эта триада является скорее базисной терапией, которая может и должна совершенствоваться с появлением новых классов препаратов. Так, в масштабном исследовании PARADIGM с участием свыше 8000 пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\text{--}40\%$ было доказано преимущество препарата Юперии (так называемый надмолекулярный комплекс «валсартан + сакубитрил») перед «классическим» ИАПФ эналаприлом по влиянию на общую, сердечно-сосудистую и внезапную смертность, частоту госпитализаций и ряд других показателей. Препарат может быть

рекомендован в качестве эффективной замены ИАПФ при условии гемодинамической стабильности как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Результаты исследования PARADIGM показали, что Юперии превосходит эналаприл также по показателям переносимости и безопасности. Кроме того, последние данные позволяют утверждать, что комплекс «сакубитрил + валсартан» оказывает активное противовоспалительное действие, которое может быть принципиально важным в лечении больных с диастолическими формами ХСН.

Рациональная схема терапии сердечно-сосудистых заболеваний предполагает применение препаратов с определенными специфическими свойствами. Например, нередки ситуации, когда на фоне терапии бета-блокаторами достичь полного контроля частоты сердечных сокращений не удается. Тогда дополнительное назначение ингибитора If-каналов пейсмекерных клеток синусового узла препарата ивабрадин позволяет добиться искомого результата по снижению частоты сердечных сокращений, что в конечном итоге отражается на снижении смертности от сердечной недостаточности. Еще пример: при постинфарктном кардиосклерозе для нормализации гемодинамики и сердечного ритма неплохо зарекомендовал себя препарат омега-3-полиненасыщенных жирных кислот Омакор. В целях снижения риска развития инсультов, системных эмболий пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной природы обязательно назначают пероральные антикоагулянты, такие как апиксабан, ривароксабан или дабигатран. При недостаточном контроле уровня АД у пациентов с сердечной недостаточностью и АГ к терапии ИАПФ или другими антигипертензивными препаратами могут быть добавлены дигидропиридиновые антагонисты кальция. При необходимости в схему терапии включают противоаритмические средства.

К немедикаментозным методам лечения больных ХСН относится кардиоресинхронизирующая терапия (CRT). В ее основе лежит искусственная синхронизация работы всех камер сердца, часто нарушенная при инфаркте миокарда и проявляющаяся в блокаде проведения, чаще левой ножки пучка Гиса. Стимуляция осуществляется с помощью специального электрокардиостимулятора с тремя стимулирующими электродами: один стимулирует предсердия, другой – правый желудочек, третий – левый желудочек. Метод, доказавший свою эффективность, продолжает активно развиваться и совершенствоваться.

Без сомнения, своевременное и систематическое лечение АГ с эффективным контролем уровня АД, ИБС, других сопутствующих заболеваний является основой профилактики развития как собственно ХСН, так и ее прогрессирования до терминальных стадий.

– В чем особенности амбулаторного ведения больных с ХСН?

– Амбулаторное ведение больных предполагает, что они находятся в состоянии компенсации, и предусматривает тщательный контроль за состоянием пациентов с проведением профилактических мероприятий для предупреждения декомпенсации. Например, больным ХСН в обязательном порядке проводится сезонная вакцинация от гриппа, необходим строгий контроль за течением сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, обструктивной болезни легких и др.).

Как известно, приверженность больных терапии – один из основных факторов, влияющих на ее эффективность. Среди причин декомпенсации ХСН у пациентов даже с низкой фракцией выброса (!) на первом месте стоит низкая приверженность, невыполнение врачебных рекомендаций по диете и приему препаратов. Важнейшая задача врачей на этапе амбулаторного ведения пациентов



Актуальное интервью

с ХСН – повысить их приверженность медикаментозной терапии и соблюдению норм здорового образа жизни (диета, водный режим, физическая активность в соответствии с показаниями).

– Как повысить приверженность лечению больных с впервые выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями?

– Низкая приверженность пациентов лечению считается одной из основных причин прогрессирования как АГ, так и ХСН. Действительно, даже у тяжелых пациентов с ХСН, получающих лечение в стационаре по поводу декомпенсированного состояния, отмечается низкая приверженность систематическому выполнению врачебных назначений. Но дело в том, что сердечная недостаточность в отличие от других заболеваний носит непрерывно «деградирующий» характер. Очередная госпитализация из-за декомпенсации не позволяет вернуться на прежний функциональный уровень,

каждый последующий функциональный уровень ниже предыдущего. Что касается впервые выявленных больных с ХСН, они должны быть сразу проинформированы о необходимости постоянно контролировать состояние и не прерывать медикаментозную терапию. Опыт и умение врача убедить в этом пациента – один из ключевых факторов, от которых зависит приверженность лечению.

В отечественном исследовании ШАНС оценивали влияние обучения и амбулаторного наблюдения больных с выраженной сердечной недостаточностью на частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, необходимость усиления терапии ХСН, динамику клинического состояния пациентов, качество их жизни. С пациентами проводили обучающие занятия, а впоследствии по телефону контролировали состояние и приверженность терапии. По данным исследования, такие контролируемые меры способствовали значительному снижению

частоты госпитализаций и смертности в группе активного ведения больных ХСН.

– Какие меры профилактики сердечно-сосудистых заболеваний вы считаете приоритетными?

– Можно условно выделить два взаимодополняющих вида профилактики: медицинский и социальный. При этом меры социального воздействия по эффективности не уступают и даже превосходят медицинские. В первую очередь к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний относят систему оздоровительных мероприятий: физическую активность, отказ от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, переедание), исключение стрессовых ситуаций. Как видите, ничего нового. Это то, что называется здоровым образом жизни. Кто бережет себя и заботится о собственном здоровье, тот меньше болеет и дольше живет. Эта формула актуальна во все времена и для всех народов. ☺



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

**• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
• Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
• Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •**

**Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

Реклама

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

³ Городская
клиническая больница
им. С.П. Боткина

Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом

Т.А. Федорова¹, Е.А. Иванова¹, Н.А. Семенов¹, А.П. Ройтман²,
С.Я. Тазина¹, Н.В. Лощиц³, М.К. Рыбакова²

Адрес для переписки: Евгения Андреевна Иванова, ivanova_evchand@mail.ru

Для цитирования: Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семенов Н.А. и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 20. С. 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Рост заболеваемости обусловлен как увеличением продолжительности жизни населения, так и влиянием факторов риска, способствующих развитию и нарастанию недостаточности кровообращения. Сочетание нескольких атерогенных факторов (абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии), объединенных понятием «метаболический синдром» (МС), обуславливает более быстрое развитие ХСН.

Материал и методы. Обследованы 74 больных ХСН II–III функционального класса, включая 37 (50%) пациентов с признаками МС. Оценивались возрастная структура, клиническое течение, данные лабораторных и инструментальных исследований. Специальная программа включала определение концентрации лептина, аполипопротеинов А1 (apoA1) и В (apoB), С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. Проведено эхокардиографическое исследование с определением морфофункциональных показателей миокарда, определена толщина эпикардального жира.

Результаты и обсуждение. Показано, что у пациентов с МС ХСН характеризуется более ранним развитием и тяжелым течением. Эхокардиографические исследования выявили значительное увеличение размеров камер сердца, толщины миокарда левого и правого желудочков, легочную гипертензию. Морфофункциональные изменения по ряду параметров превысили таковые у больных ХСН в отсутствие МС. Зафиксировано значительное повышение уровня лептина, являющегося маркером ожирения, фиброза и воспаления. Показатели лептина и СРБ у больных МС достоверно превысили уровни в группе больных ХСН. Отмечался дисбаланс аполипопротеинов с тенденцией к снижению apoA1 и увеличению apoB в группе больных ХСН и МС. Установлены корреляционные связи уровня лептина, СРБ, аполипопротеинов с массой миокарда левого желудочка, толщиной эпикардального жира, фракцией выброса.

Заключение. Данные исследования свидетельствуют о важной роли воспалительных и дисметаболических процессов в развитии и прогрессировании ХСН у пациентов с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, С-реактивный белок, лептин, аполипопротеин А1, аполипопротеин В



Введение

В последние десятилетия отмечается рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) в экономически развитых странах [1–3]. В США число больных, выписанных из клиники с диагнозом ХСН, за последние 20 лет возросло до 155% [4, 5]. В целом ХСН страдают около 5 млн пациентов. В России, согласно результатам исследования ЭПОХА-О-ХСН, 7,9 млн человек имеют признаки ХСН [6]. Распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) в европейской части России достигает 12,3% среди женщин и 9,86% среди мужчин [6–8]. Рост распространенности ХСН в значительной мере связан с увеличением продолжительности жизни населения. Немаловажную роль играют повышение качества диагностики и лечения, в том числе инфаркта миокарда, эффективное хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, нарушений сердечного ритма [9]. В возрастной группе 70–79 лет распространенность ХСН многократно возрастает, достигая 34,3%. Годовая смертность при клинически выраженной ХСН составляет 612 тыс. случаев [6, 7]. В то же время эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в России рост ХСН обусловлен не только увеличением пожилых больных (средний возраст амбулаторных пациентов с ХСН – 59,6 года), но и широкой распространенностью факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), злоупотребления алкоголем и др.) [5, 10, 11].

Сочетание нескольких атерогенных факторов (абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР), АГ, гипергликемии, дислипидемии), объединенных понятием «метаболический синдром» (МС), обуславливает более быстрое развитие ХСН [12, 13].

На Международном конгрессе по предиабету и МС (критерии

IDF-2005 (International Diabetes Federation – Международная федерация диабета)) в 2005 г. АО было признано основополагающим критерием диагностики МС [12].

Основанием для диагностики МС служат наличие у пациента АО (окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин) и двух из следующих критериев:

- ✓ АГ (артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт. ст.);
- ✓ повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л;
- ✓ снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин;
- ✓ повышение содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л);
- ✓ нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза в плазме крови через два часа после теста толерантности к глюкозе в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л) [14].

Эпидемиологические данные говорят о высокой распространенности МС, которая в общей популяции варьируется от 14 до 25%. В России, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, МС диагностируется у 18,6% мужчин в возрасте до 40 лет и 44,4% мужчин в возрасте от 40 до 55 лет. У женщин МС встречается реже – у 7,3% до 40 лет и 20,8% от 40 до 55 лет [12, 15]. Чаще МС наблюдается у лиц среднего и старшего возраста (30–40%). Соответственно увеличивается и распространенность МС. У лиц старше 60 лет МС выявляется в 45% случаев [12].

Среди больных ХСН и МС отмечается более высокая смертность по сравнению с больными без МС [16].

Висцеральная жировая ткань является активным эндокринным органом, синтезирующим и секретирующим в кровоток биологически активные вещества с множеством эффектов [17, 18]. Процессы подострого воспаления при МС поддерживаются различ-

ными провоспалительными цитокинами. Не последнюю роль играют лептин и адипонектин, ответственные за метаболические нарушения.

Лептин, продуцируемый висцеральными адипоцитами, активирует важнейший фактор тканевого фиброгенеза – TGF-бета (transforming growth factor beta), что может способствовать увеличению скорости фиброза в сердечной мышце. Кроме того, лептин снижает чувствительность периферических тканей к инсулину, что сопровождается повышением степени выраженности ИР – основной составляющей процесса нарушения углеводного обмена. Установлена связь между гиперлептинемией и степенью коронарного атеросклероза [19].

Важное звено липидного обмена – аполипопротеины, белки, составляющие структурную основу липопротеинов – комплексов – переносчиков липидов. Так, основным белковым компонентом ЛПВП является аполипопротеин А1 (апоА1) (65%). Все липопротеины, несущие липиды к периферическим тканям, имеют в своей структуре аполипопротеин В (апоВ), рецепторы к которому находятся практически во всех клетках тканей, кроме клеток нервной системы и эритроцитов. У больных ХСН отмечается снижение уровня апоА1, более выраженное при III–IV ФК [20]. Низкий уровень апоА1 коррелирует с высоким уровнем фибриногена [21], натрийуретического пептида [8]. Установлено, что низкий уровень апоА1 у пациентов с ХСН повышает вероятность смерти в течение пяти лет [22].

Материал и методы

Обследовано 74 больных с ХСН II–III ФК, включая 37 (50%) пациентов с признаками МС, находившихся на лечении в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина в период с 2014 по 2019 г. и впоследствии находившихся под наблюдением амбулаторно в течение полугода.



Таблица 1. Критерии МС по ВНОК 2009 г.

| Признак | Женщины | Мужчины |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Центральное ожирение (окружность талии) | > 80 см | > 94 см |
| Артериальная гипертензия | АД \geq 130/85 мм рт. ст. | |
| Повышение уровня триглицеридов | \geq 1,7 ммоль/л | |
| Снижение уровня липопротеинов высокой плотности | < 1,2 ммоль/л | < 1,0 ммоль/л |
| Повышение уровня липопротеинов низкой плотности | > 3,0 ммоль/л | |
| Гипергликемия натощак | Глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л | |
| Нарушение толерантности к глюкозе | Глюкоза в плазме крови через два часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л | |

Диагноз ХСН устанавливали согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности.

ФК ХСН оценивали по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). МС диагностировали по критериям ВНОК 2009 г. (табл. 1).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев служило основанием для диагностики МС.

Плановое клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии и бедер, расчет индекса массы тела (ИМТ), общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, проведение электрокардиографии (ЭКГ).

Специальная программа исследования предусматривала определение:

- уровня СРБ высокочувствительным (hsCRP) иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе KONELAB20;
- лептина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа;
- аполипопротеинов (апоА1 и апоВ-100) на анализаторе белков Turboх+ методом нефелометрии;
- ЛПВП, ЛПНП энзиматическими методами на биохимическом анализаторе KONELAB20.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на ультразвуковых приборах Technos и MaLab 90 (Esaote SpA, Италия) секторными анулярными механическими и секторными фазированными датчиками с частотой 2,5–5,0 МГц с применением стандартных эхокардиографических доступов – левого парастернального, апикального и субкостального.

В исследовании оценивали толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, конечный диастолический размер левого и правого желудочков, диаметр аорты, размер левого предсердия и состояние клапанного аппарата аорты, легочной артерии, количество папиллярных мышц и сократимость миокарда левого и правого желудочков. Определяли степень митральной регургитации, пролапса митрального клапана,

аортальной регургитации. Оценивали систолическую функцию левого желудочка.

Всем пациентам проводилось измерение толщины эпикардального жира с помощью стандартной двухмерной ЭхоКГ. Визуализация осуществлялась из парастернального доступа по длинной оси левого желудочка (ориентиром служило аортальное кольцо). Толщину слоя эпикардального жира измеряли в конце систолы за свободной стенкой правого желудочка.

Исследование проводилось при поступлении и выписке из стационара на фоне проводимой терапии, после чего динамику состояния больных оценивали клинически в течение шести месяцев.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы, спиронолактон, петлевые диуретики, при необходимости дигоксин.

Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ SPSS version 21 и Microsoft Excel 2010. Определялись среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для сравнения средних значений зависимых выборок использовали критерий Уилкоксона, для сравнения независимых выборок – метод медиан, критерий Манна – Уитни. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего). Все параметры также оценивались с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции (r). Критическим уровнем достоверности различий считался уровень 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследовании участвовали 13 (17,6%) пациентов в возрасте до 60 лет, 32 (43,2%) – от 60 до 80 лет, 29 (39,2%) пациентов старше 80 лет. Средний возраст муж-

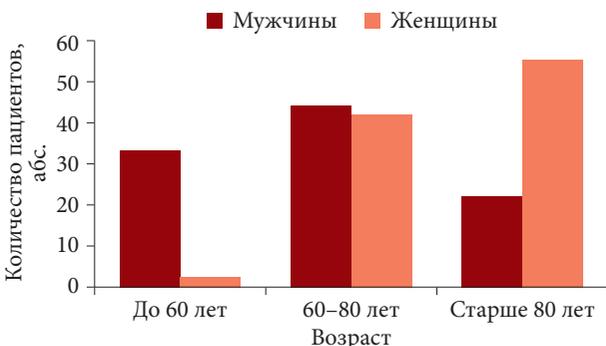


Рис. 1. Распределение больных в соответствии с половозрастными характеристиками



чин – $67,7 \pm 13,8$ года, женщин – $79,5 \pm 7,9$ года.

Пик заболеваемости ХСН приходился на пожилую и старческий возраст (у мужчин – от 60 до 80 лет, у женщин – старше 80 лет) (рис. 1).

При поступлении в стационар II ФК ХСН установлен в 19 (25,7%) случаях, III ФК – в 55 (74,3%).

Причиной ХСН у всех пациентов была ИБС. 18 (24,3%) больных перенесли инфаркт миокарда (ИМ), двое (2,7%) – дважды. Средний возраст больных с первым перенесенным ИМ составил $64,6 \pm 11,4$ года. 15 (20,3%) пациентов имели дегенеративные пороки сердца. Троице (4%) выполнена операция аортокоронарного и/или маммарно-коронарного шунтирования в связи с многососудистым поражением коронарного русла. У 41 (55,4%) пациента выявлена фибрилляция предсердий, у восьми (10,8%) из них – пароксизмальная форма, у 34 (45,9%) – постоянная. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли восемь (10,8%) больных, в том числе двое (2,7%) – дважды.

В исходе госпитализации у 22 (29,7%) больных отмечалось улучшение (переход на фоне лечения в более низкий ФК по NYHA), у 46 (62,2%) пациентов – отсутствие динамики (сохранялся прежний ФК по NYHA). Летальный исход имел место в шести (8,1%) случаях.

Через шесть месяцев наблюдения у 33 (45,6%) больных отмечалось улучшение, у 35 (48,6%) – ухудшение. Общая полугодовая смертность составила 14,9%.

Участники исследования были разделены на две группы. В первую вошли 37 больных ХСН и МС, во вторую (контрольную) – 37 пациентов с ХСН без признаков МС.

Критерии включения в первую группу:

- возраст старше 18 лет;
- доказанная ХСН (клинические симптомы, объективный осмотр, ЭхоКГ);

Таблица 2. Наличие и дебют гипертонической болезни, СД 2-го типа, ИБС и ХСН в группах

| Показатель | Первая группа (n = 37) | Вторая группа (n = 37) |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Артериальная гипертензия | 100% | 89,2% |
| Сахарный диабет 2-го типа | 54,1% | 10,8% |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 24,3% | 24,3% |
| Нарушения ритма сердца | 51,4% | 62,2% |
| Абдоминальное ожирение | 100% | 35,1% |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 10,8% | 10,8% |
| Дебют артериальной гипертензии | 46,9 года | 57,5 года |
| Дебют сахарного диабета 2-го типа | 53,4 года | 62,3 года |
| Дебют хронической сердечной недостаточности | 62,4 года | 69,4 года |
| Дебют ишемической болезни сердца | 52,8 года | 57,5 года |
| Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса | 89,2% | 75,7% |
| Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса | 10,8% | 24,3% |

■ наличие абдоминального ожирения (объем талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см). Кроме того, в первую группу включались пациенты при наличии двух из следующих признаков:

- ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ЛПВП у мужчин < 1,0 ммоль/л, у женщин < 1,2 ммоль/л;
- ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
- АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- глюкоза натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- НТГ $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Критерии включения во вторую группу:

- возраст старше 18 лет;
- доказанная ХСН (клинические симптомы, объективный осмотр, ЭхоКГ);
- отсутствие признаков метаболического синдрома.

Критерии невключения в исследование и исключения из него:

- острый инфаркт миокарда в течение одного месяца;
- острая хирургическая патология;
- инфекционный эндокардит;
- острый миокардит в течение одного месяца;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в стадии обострения;
- бронхиальная астма в стадии обострения.

В первую группу вошли 21 (56,8%) мужчина и 16 (43,2%) женщин, во вторую – 15 (40,5%) мужчин и 22 (59,5%) женщины.

В первой группе восемь (21,6%) пациентов были младше 60 лет, 15 (40,5%) больных – в возрасте от 60 до 80 лет, 14 (37,8%) пациентов – старше 80 лет. Во второй группе также преобладали пациенты в возрасте от 60 до 80 лет – 17 (45,9%), больных старше 80 лет насчитывалось 15 (40,5%), пятеро (13,5%) были младше 60 лет.

Операция аортокоронарного шунтирования, по данным анамнеза, выполнена двум (5,4%) пациентам первой группы и одному (2,7%) – второй группы.

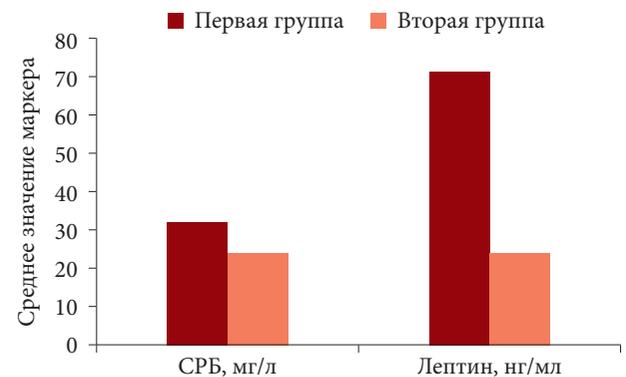


Рис. 2. Уровни СРБ и лептина

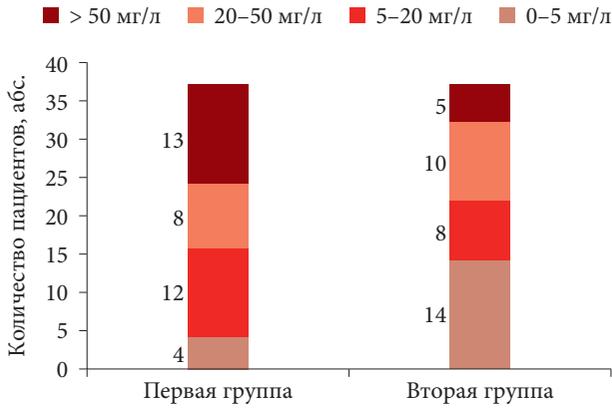


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от уровня СРБ

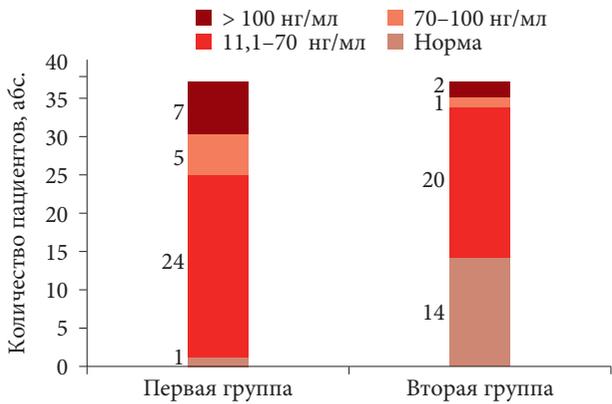


Рис. 4. Распределение больных в зависимости от уровня лептина

Таблица 3. Результаты ЭхоКГ

| Показатель | Все пациенты (n = 74) | Первая группа (n = 37) | Вторая группа (n = 37) |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Правый желудочек, мм | 29,9 ± 8,3 | 32,6 ± 9,3* | 27,8 ± 6,7* |
| Аорта, мм | 34,9 ± 3,2 | 35,7 ± 3,6 | 34,5 ± 2,8 |
| Левое предсердие 1, мм | 46,5 ± 8,2 | 50,1 ± 10,3* | 47,3 ± 5,9* |
| Левое предсердие 2, мм | 50,2 ± 8,8 | 51,8 ± 11,3* | 48,9 ± 5,7* |
| Конечный диастолический объем, мл | 146,4 ± 70,1 | 151,9 ± 75,7 | 142,5 ± 67,3 |
| Конечный систолический объем, мл | 90,4 ± 69,8 | 94,2 ± 63,8 | 84,4 ± 81,9 |
| Конечный диастолический размер, мм | 54,7 ± 9,1 | 55,4 ± 8,8 | 53,8 ± 9,7 |
| Левый желудочек, мм | 52,0 ± 13,9 | 53,8 ± 16,9 | 50,9 ± 12,3 |
| Масса миокарда левого желудочка, г | 279,2 ± 113,3 | 356,3 ± 115,1* | 240,2 ± 52,9* |
| Межжелудочковая перегородка, мм | 13,4 ± 2,8 | 14,6 ± 3,3* | 12,2 ± 2,3* |
| Задняя стенка левого желудочка, мм | 11,9 ± 2,5 | 12,9 ± 2,9* | 10,8 ± 2,2* |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 46,8 ± 12,5 | 47,9 ± 13,0 | 45,8 ± 12,2 |
| Легочная гипертензия | 52,2 ± 17,7 | 53,4 ± 18,4 | 50,7 ± 17,2 |
| Толщина эпикардального жира, мм | 5,19 ± 1,3 | 6,48 ± 0,41** | 4,29 ± 0,94** |

* p < 0,05.
** p < 0,001.

В первой группе чаще, чем во второй, регистрировались дегенеративные пороки сердца – 86,5 и 73% соответственно. Частота фибрилляции предсердий в обеих группах была одинаковой (48,6% – во второй, 46,5% – в первой).

В первой группе ХСН клинически протекала тяжелее: более высокий ФК ХСН (III ФК – 89,2% в первой группе и 75,7% – во второй), в полтора раза чаще наблюдалась одышка в покое (21,6 и 16,2% соответственно), застойные явления в легких (54,1 и 40,5%), выраженные отеки нижних конечностей (78,4 и 73%), односторонний гидроторакс (30,6 и 24,3%), диффузный цианоз (18,9 и 10,8% соответственно).

В первой группе дебют гипертонической болезни, СД 2-го типа, ИБС, манифестация симптомов ХСН наступали раньше, чем в группе контроля (табл. 2). Больные первой группы чаще страдали АГ, СД 2-го типа. Частота перенесенного ОНМК определялась в обеих группах одинаково часто (10,8%). В первой группе чаще

регистрировались повторные ОНМК.

Повышенный уровень СРБ зафиксирован у 98% больных первой группы и 57% пациентов второй. Средние показатели в первой группе составили 32,97 ± 26,36 мг/л (рис. 2). При этом у 15 из 37 больных уровень белка превышал референсные значения (0–5 мг/л) в 10 раз и более и в отдельных случаях достигал 73,1–87,9 мг/л (рис. 3). У пациентов с II ФК средний уровень СРБ составил 24,44 ± 6,3 мг/л, с III ФК – 29,28 ± 4,11 мг/л (p > 0,05).

Уровень лептина – маркера ожирения, фиброза и воспаления был увеличен у всех больных ХСН и МС. У 30% пациентов показатели превышали референсные значения (2,0–5,6 нг/мл для мужчин, 3,7–11,1 нг/мл для женщин) в десятки раз. В 11 случаях данные показатели превышали 70 нг/мл, в семи – 100 нг/мл (рис. 4). У 15 больных первой группы уровень лептина не превышал референсных значений, большинство показателей находилось в диапазоне 10–30 нг/мл. Средний уровень маркера в первой группе составил 69,46 ± 13,84 нг/мл, во второй – 23,44 ± 13,84 нг/мл (p < 0,01) (рис. 2). В целом у пациентов с III ФК уровни лептина почти в два раза превышали таковые у пациентов с II ФК (52,84 ± 10,24 и 27,96 ± 6,19 нг/мл соответственно).

При исследовании уровня апоА1 у 50% больных первой группы определялись пониженные показатели или близкие к нижней границе референсных значений (1,07–1,77 г/л – для мужчин, 1,07–2,05 г/л – для женщин). Во второй группе аналогичные показатели зафиксированы в 30% случаев.

Средний уровень апоА1 в первой группе составил 1,23 ± 0,05 г/л, во второй – 1,51 ± 0,28 г/л (p > 0,05). Разница значений маркера у пациентов с II и III ФК оказалась недостоверной.

Показатели апоВ у большинства больных обеих групп находились в пределах референсных



значений (0,6–1,38 г/л – для мужчин, 0,52–1,29 г/л – для женщин). У восьми больных первой группы и пяти пациентов второй группы уровень апоВ был повышен. Средние показатели у больных ХСН с МС составили $1,21 \pm 0,07$ г/л, во второй – $0,94 \pm 0,05$ г/л ($p > 0,05$). Достоверных различий апоВ у пациентов с II и III ФК ХСН не установлено.

По данным ЭхоКГ, у больных обеих групп отмечалась дилатация левых отделов сердца. У пациентов первой группы выявлена более выраженная дилатация правого желудочка, что могло быть обусловлено развитием легочной гипертензии на фоне ожирения при МС помимо поражения дистальных отделов коронарных артерий (табл. 3).

Отмечалась прямая корреляционная связь толщины эпикардального жира (ТЭЖ) с массой миокарда левого желудочка и размерами правого желудочка ($p < 0,05$).

У больных ХСН и МС при корреляционном анализе выявлены прямые корреляционные связи показателей лептина с уровнем СРБ ($r = 0,371$; $p < 0,01$), мас-

сой миокарда левого желудочка ($r = 0,68$; $p < 0,05$), ТЭЖ ($r = 0,546$; $p < 0,05$), обратные – с фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,264$; $p < 0,05$), достоверная обратная корреляционная связь апоА1 и СРБ ($r = 0,239$; $p < 0,05$).

В исходе госпитализации больные первой группы (62,2%) чаще, чем пациенты второй группы (59,9%), выписывались без существенного улучшения. Госпитальная летальность в первой группе составила 10,8% (четыре случая), во второй – 8,1% (три случая). Через шесть месяцев наблюдения у 43,2% больных первой группы и 40,5% пациентов второй отмечались клиническое ухудшение течения ХСН, нарастание ФК ХСН. Летальность через шесть месяцев наблюдения в первой группе составила 16,2% (шесть случаев), во второй – 13,5% (пять случаев).

Заключение

Как показали результаты исследования, у пациентов с метаболическим синдромом хроническая сердечная недостаточность отличается более ранним развитием и тяжелым течением. При

проведении ЭхоКГ отмечаются значительное увеличение размеров камер сердца, толщины миокарда левого и правого желудочков, легочной гипертензии. Степень морфофункциональных изменений по ряду параметров превышает таковые у больных ХСН без МС. ТЭЖ ассоциируется с увеличением массы миокарда левого желудочка. Взаимосвязь воспалительных и дисметаболических процессов, вызывающих системные и локальные изменения, с высоким уровнем СРБ, закономерным значительным увеличением синтеза лептина жировой тканью, оказывающих провоспалительный эффект и поддерживающих процессы гипертрофии и фиброза в миокарде, нарушением липидного обмена, в частности соотношения аполипротеинов, приобретает патогенетическое значение и играет важную роль в развитии и прогрессировании ХСН у больных МС. ☺

Авторы заявляют
об отсутствии конфликта
интересов.

Литература

1. Hoes A.W., Mosterd A., Grobbee D.E. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19. Suppl. L. P. L2–L9.
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF in collaboration with the HF European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 14. P. 1787–1847.
3. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart.* 2007. Vol. 93. № 9. P. 1137–1146.
4. Hellermann J.P., Goraya T.Y., Jacobsen S.J. et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? // *Am. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 157. № 12. P. 1101–1107.
5. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Эпидемиология сердечной недостаточности. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. С. 66–83.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) // *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2011. Т. 12. № 6. С. 333–338.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2003. Т. 4. № 3. С. 116–120.
8. Kannel W.B. Incidence and epidemiology of heart failure // *Heart Fail. Rev.* 2000. Vol. 5. № 2. P. 167–173.
9. Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R., Fonarow G.C. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure // *Circulation.* 2003. Vol. 108. № 7. P. 833–838.
10. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка // *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2006. Т. 7. № 4 (38). С. 164–171.
11. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (ч. 1) // *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2004. Т. 5. № 1 (23). С. 25–31.
12. Дранкина О.М., Ивашкин В.Т., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. С. 36–59, 65–68.



13. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P. et al. The role of metabolic syndrome in heart failure // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. № 39. P. 2630–2634.
14. Диагностика и лечение метаболического синдрома // Российское кардиологическое общество URL: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf (дата обращения: 31.03.2018).
15. Won H., Kang S.M., Shin M.J. et al. Plasma adiponectin concentration and its association with metabolic syndrome in patients with heart failure // Yonsei Med. J. 2012. Vol. 53. № 1. P. 91–98.
16. Tamariz L., Hassan B., Palacio A. et al. Metabolic syndrome increases mortality in heart failure // Clin. Cardiol. 2009. Vol. 32. № 6. P. 327–331.
17. Кочегура Т.Н., Макаревич П.И., Овчинников А.Г. и др. Циркулирующие факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью // Журнал «Сердечная недостаточность». 2013. Т. 4. № 4 (78). С. 191–199.
18. Fukuta H., Ohte N., Wakami K. et al. Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 108. № 8. P. 1081–1085.
19. Ройтман А.П., Федорова Т.А., Иванова Е.А. и др. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом // Лабораторная служба. 2018. Т. 7. № 4. С. 5–10.
20. Федорова Т.А., Семененко Н.А., Иванова Е.А. и др. Высококочувствительный тропонин I и аполипопротейны в оценке тяжести и прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности // Российский национальный конгресс кардиологов – 2018. М.: ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, 2018. С. 869.
21. Iwaoka M., Obata J.E., Abe M. et al. Association of low serum levels of apolipoprotein A-I with adverse outcomes in patients with nonischemic heart failure // J. Card. Fail. 2007. Vol. 13. № 4. P. 247–253.
22. Gombos T., FöhrhécZ Z., Pozsonyi Z. et al. Long-term survival and apolipoprotein A1 level in chronic heart failure: interaction with tumor necrosis factor α -308 G/A polymorphism // J. Card. Fail. 2017. Vol. 23. № 2. P. 113–120.

Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome

T.A. Fyodorova¹, Ye.A. Ivanova¹, N.A. Semenenko¹, A.P. Roitman², S.Ya. Tazina¹, N.V. Loshchits³, M.K. Rybakova³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

³ Botkin City Clinical Hospital

Contact person: Yevgeniya A. Ivanova, ivanova_evgand@mail.ru

Chronic heart failure (CHF) is a major medical and social problem. The increase of morbidity results from both an increase of life expectancy of the population, and influence of various risk factors contributing to development and increase of heart failure. The combination of several atherogenic mechanisms (abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia), combined as 'metabolic syndrome' (MS), causes a more rapid development of CHF.

Material and methods. The research finding of 74 patients with class II–III of CHF, including 37 patients (50%) with MS, are presented. The age structure of the pathology, severity of clinical course, data of laboratory and instrumental examination in various groups of patients were evaluated. A special program included an echocardiographic test with an assessment of various myocardial parameters.

Results and discussion. Research materials find out a number of characteristics of CHF clinical course (its earlier development and severe course) in patients with MS. Echocardiographic tests reveal an increase of heart chambers sizes, thickness of left and right ventricle, pulmonary hypertension. Myocardium morpho-functional changes are more significant in patients with CHF and MS than in those without MS. An increase in leptin levels, a marker of obesity, fibrosis and inflammation, has been found. Leptin and CRP in patients with MS significantly exceeded those in patients with CHF. An apolipoproteins imbalance with a tendency to apoA1 decrease and an apoB increase in patients with CHF and MS was noted. Correlations of leptin levels, CRP, apolipoproteins and left ventricular mass, thickness of epicardial fat, ejection fraction were established.

Conclusion. Materials of the research indicate the important role of inflammatory and dysmetabolic processes in development and progression of CHF in patients with MS.

Key words: metabolic syndrome, chronic heart failure, C-reactive peptide, leptin, apolipoprotein A1, apolipoprotein B

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ



СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ 2019

16-17 ОКТЯБРЯ 2019 Г.

Г. МОСКВА, РОССИЯ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МГМУ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ),
119992, Г. МОСКВА, УЛ. ТРУБЕЦКАЯ, Д. 8

ТЕЛ./ФАКС: 8 (495) 414-62-70
E-MAIL: CONGRESS@CARDIO-EUR.ASIA
INFO-CARDIO@CARDIO-EUR.ASIA

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 АВГУСТА 2019 Г.

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Эффективность и безопасность применения карведилола в схеме терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких

В.В. Евдокимов, к.м.н., проф., А.Г. Евдокимова, д.м.н., проф.,
Е.Н. Ющук, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Вячеславович Евдокимов, vvedokimov@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Ющук Е.Н. Эффективность и безопасность применения карведилола в схеме терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 20. С. 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-18-26

Проблема лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с кардиопульмональной патологией крайне актуальна в связи с увеличением указанной коморбидности, определяющей неблагоприятный прогноз.

Цель – оценить влияние карведилола, входящего в состав терапии, на клинико-функциональные показатели, агрегацию тромбоцитов, вязкость крови и липидный обмен у больных ХСН на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. В исследовании участвовали 95 больных в возрасте 45–75 лет с ХСН II–III функционального класса (ФК) с постинфарктным кардиосклерозом и ХОБЛ II–III стадий (GOLD-2015) с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени, фракцией выброса левого желудочка менее 45%. Пациенты были разделены на две группы: в первой ($n = 59$) назначали карведилол с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, во второй ($n = 36$) – карведилол и сартан. Исходно и через шесть месяцев оценивали клиническое состояние, динамику ФК ХСН, проводили тест с шестиминутной ходьбой. С помощью шкалы одышки MRC анализировали дискриминацию диспноэ. Качество жизни пациентов оценивали по опроснику Миннесотского университета, шкале оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева и опроснику госпиталя Св. Георгия. Проводились ЭхоКГ-исследование, суточное мониторирование артериального давления с одновременной регистрацией ЭКГ, исследовались функция внешнего дыхания, агрегация тромбоцитов, вязкость крови, липидный обмен.

Результаты. Включение карведилола в сочетании с тиаotropия бромидом и блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в схему комплексной терапии больных ХСН II–III ФК ишемического генеза и ХОБЛ через шесть месяцев наблюдения является безопасным и эффективным: отмечалось улучшение клинико-функциональных показателей, агрегации тромбоцитов, вязкости крови и липидного обмена.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, карведилол, эналаприл, лозартан, тиаotropия бромид



Многочисленные клинические наблюдения показывают, что сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), особенно у злостных курильщиков, – явление распространенное. В старших возрастных группах частота его распространения превосходит таковую любой другой нозологической констелляции [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2019 г. смертность населения от ХОБЛ переместилась с четвертой позиции на третью [3, 4].

Современная терапия ХСН и ХОБЛ определяется отечественными и международными рекомендациями [5–7]. Однако приходится констатировать, что в этих документах недостаточно внимания уделено таким коморбидным состояниям, как ХСН и ХОБЛ, с которыми часто сталкиваются врачи в реальной клинической практике. Ведение больных с кардиопульмональной патологией и ХСН до настоящего времени остается предметом дискуссий, в основном касающихся эффективности и безопасности назначения бета-адреноблокаторов и бронходилататоров как основы терапии ХСН и стабильной ХОБЛ.

Кроме того, на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны при сопутствующей ХСН получать иное лечение (GOLD-2017) [8].

Данные об эффективности бета-адреноблокатора третьего поколения карведилола при систолической ХСН получены в крупномасштабных исследованиях (CAPRICORN, COPERNICUS), в которых отмечалось снижение смертности больных даже с тяжелым течением заболевания. Карведилол – блокатор бета-1- и бета-2-адренорецепторов, характеризующийся вазодилатирующим эффектом вследствие блокады альфа-1-адренорецепторов, антиоксидантным, антиишемическим, антипролиферативным и нефропротективным

свойствами. Карведилол при длительном применении у больных ХСН в условиях активации симпатно-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) наряду с клинико-гемодинамическими эффектами демонстрирует и другие свойства. Так, на фоне применения карведилола значительно уменьшаются гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин (ИЛ) 1-бета, ИЛ-6), оксидативный стресс, нарастают эндотелий-протективные свойства, что способствует устранению дисбаланса между вазодилатирующими, вазоконстрикторными и адгезивными факторами эндотелия [9, 10]. Учитывая полисистемное воздействие препарата, можно предположить его протективность и при ХОБЛ [11, 12].

Вместе с тем применение карведилола у больных ХСН на фоне кардиопульмональной патологии пока ограничено из-за возможного развития бронхообструкции. *Цель исследования* – изучить влияние карведилола в составе терапии на клинико-функциональные показатели, агрегацию тромбоцитов, реологические свойства крови, липидный обмен у больных ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

В исследовании участвовали пациенты обоего пола в возрасте 45–75 лет с ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза (постинфарктный кардиосклероз) и средней и тяжелой ХОБЛ (GOLD-2013) с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Легочный процесс был вне обострения. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), по данным ЭхоКГ, у всех больных была менее 45%.

Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию NYHA (New York Heart Association Functional Classification – функциональная классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов).

ХОБЛ диагностировали на основании GOLD-2013. Для количественной оценки выраженности дыхательной недостаточности использовали шкалу диспноэ Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC) – модификацию шкалы Флетчера.

В исследование не включали пациентов с ХСН IV ФК, острым инфарктом миокарда в течение трех месяцев, предшествовавших включению в исследование, с врожденными и приобретенными пороками сердца, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией, стойкой артериальной гипотензией (артериальное давление (АД) менее 90/60 мм рт. ст.), злокачественной артериальной гипертензией, обострением ХОБЛ, выраженными нарушениями функции печени и почек.

Всего обследовано 95 больных, средний возраст – $63,7 \pm 4,9$ года. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: бета-адреноблокатор карведилол, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприл или блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан (сартан), диуретики при синдроме задержки жидкости, сердечные гликозиды по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии, нитраты и дезагреганты по показаниям и при ХОБЛ – пролонгированный бронходилататор (селективный антихолинергический препарат тиотропия бромид 18 мкг/сут ингаляционно). Системные глюкокортикостероиды в стабильно малых дозах больные получали по меньшей мере в течение трех месяцев, предшествовавших исследованию.

Исследование проводили в несколько этапов.

На первом этапе, проходившем в стационарных условиях, назначали терапию, направленную на купирование приступов сердечной астмы, уменьшение одышки и отеков, достижение положительного диуреза и появление возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии.



Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН II–III ФК в сочетании с ХОБЛ (M ± SD)

| Показатель | Первая группа (n = 59), эналаприл + карведилол | Вторая группа (n = 36), лозартан + карведилол |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Средний возраст, лет | 62,1 ± 4,5 | 64,7 ± 4,1 |
| Мужчины/женщины | 44/15 | 25/11 |
| Курильщики, абс. (%) | 42 (71) | 26 (72) |
| Индекс курящего человека, пачко-лет | 18,4 ± 2,2 | 19,3 ± 4,9 |
| II ФК ХСН, абс. (%) | 31 (52) | 20 (56) |
| III ФК ХСН, абс. (%) | 28 (48) | 16 (44) |
| Средняя величина, ФК ХСН | 2,5 ± 0,2 | 2,5 ± 0,4 |
| Одышка 1-й степени, абс. (%) | 19 (32) | 14 (35) |
| Одышка 2-й степени, абс. (%) | 40 (68) | 26 (65) |
| Средняя величина одышки (MRC) | 2,1 ± 0,3 | 1,8 ± 0,4 |
| Стенокардия II ФК, абс. (%) | 15 (25) | 9 (25) |
| Стенокардия III ФК, абс. (%) | 10 (17) | 5 (14) |
| Мерцательная аритмия, абс. (%) | 18 (31) | 12 (33) |
| Прием ИГКС, абс. (%) | 14 (23) | 9 (25) |
| ТШХ, мм | 319 ± 27,5 | 321 ± 36 |
| ШОКС, балл | 6,5 ± 1,2 | 6,8 ± 1,3 |
| Средний балл качества жизни по MLHFQ | 56,6 ± 5,1 | 58,8 ± 5,2 |
| Средний балл качества жизни по SGRQ (%): | 68,4 ± 4,3 | 70,4 ± 6,1 |
| ■ симптомы | 74,0 ± 5,3 | 73,2 ± 2,3 |
| ■ активность | 73,8 ± 3,1 | 75,4 ± 3,2 |
| ■ влияние | 62,1 ± 3,6 | 61,3 ± 3,2 |
| ХОБЛ II стадии (50% < ОФВ ₁ < 80%), чел. (%) | 37 (63) | 22 (61) |
| ХОБЛ III стадии (30% < ОФВ ₁ < 50%), абс. (%) | 22 (37) | 14 (39) |
| ЧСС, уд/мин | 85,3 ± 4,1 | 83,4 ± 8,3 |
| Среднесуточное САД, мм рт. ст. | 139,4 ± 13,7 | 138,2 ± 12,3 |
| Среднесуточное ДАД, мм рт. ст. | 83,6 ± 11,2 | 85,3 ± 8,2 |

Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды. ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой. ШОКС – шкала оценки клинического состояния. MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) – опросник качества жизни при ХСН. SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник госпиталя Св. Георгия. ЧСС – частота сердечных сокращений. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление.

После подписания информированного согласия пациентов распределили случайным образом на две группы.

В первую группу вошли 59 больных (44 мужчины и 15 женщин). Пациенты этой группы в дополнение к терапии получали карведилол и эналаприл.

Вторую группу составили 36 больных (25 мужчин и 11 женщин), которым назначали карведилол и лозартан.

Подбор дозы блокаторов РААС и карведилола осуществляли в стационарных условиях методом титрования. Начальная доза эналаприла составила 5 мг, лозарта-

на – 12,5 мг, карведилола – 3,125–6,25 мг/сут. При этом оценивали динамику клинического состояния пациентов с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД и суточного диуреза. Больных наблюдали в стационаре не менее одной недели от начала этапа титрования дозы. Впоследствии при стабильном состоянии пациентов выписывали и наблюдали амбулаторно. В ходе титрования дозы эналаприла, лозартана и карведилола удваивали каждые две недели после клинического осмотра больных. При этом учитывали динамику самочувствия пациентов за истекший период, выраженность одышки, слабость, утомляемость, суточный диурез, кратность приема диуретиков, появление или нарастание отеков, динамику ЧСС, АД и т.д.

Во время подбора дозы лозартана и карведилола контрольные явки больных назначали каждые две недели, в дальнейшем – один раз в месяц. В процессе титрования достигали максимальной переносимой дозы, при этом средняя доза эналаприла составила 10,2 ± 2,4 мг/сут, лозартана – 44,5 ± 3,5 мг/сут, карведилола – 24,2 ± 2,4 мг/сут (первая группа) и 24,9 ± 2,6 мг/сут (вторая группа). Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование исходно и через шесть месяцев терапии. Клиническую эффективность терапии оценивали по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругу кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами при оценке клинического состояния были определение ФК ХСН по NYHA, степени выраженности одышки по шкале MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale), степени выраженности ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Качество жизни оценивали по опроснику качества жизни при ХСН MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), опрос-



нику госпиталя Св. Георгия SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) и шкале оценки клинического состояния (ШОКС).

Параметры внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда с оценкой ФВЛЖ, степени легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии, СрДЛА) определяли с помощью ЭхоКГ на аппарате Voluson 730Expert (GE, США) с использованием двухфазной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии. Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали на спирометре открытого типа SpiroUSB (Англия). Для контроля АД, сердечного ритма и выявления эпизодов ишемии миокарда применяли суточное мониторирование АД (СМАД) с одновременной регистрацией ЭКГ на приборе CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Использовали модуль описательной статистики: средние арифметические показатели, стандартные отклонения, модуль непараметрического статистического анализа с использованием критериев Манна – Уитни, Уилкоксона. За величину значимости различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании участвовали 95 больных с ХСН II–III ФК с постинфарктным кардиосклерозом, имевших сниженную (< 45%) ФВЛЖ в сочетании с ХОБЛ II–III стадий (GOLD-2015). Как видно из табл. 1, по демографическим и клиническим показателям пациенты обеих групп исходно не различались, что позволило сравнивать динамику показателей к концу исследования на фоне различных схем терапии.

Особенно тщательным был подход при назначении пациентам ХСН с кардиопульмональной патологией карведилола в силу его способности блокировать бета-1- и бета-2-рецепторы. У двух пациентов с тяжелым течением ХОБЛ препарат был отменен на 8-й и 10-й дни

титрования при исходном снижении уровня объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁) (30 и 32%) из-за обострения заболевания.

Проводимая терапия с применением осторожного медленного титрования карведилола на фоне ингаляций М-холинолитика тиотропия бромид в составе терапии хорошо переносилась больными. Значимые побочные реакции и отказы от приема препаратов за время наблюдения не зарегистрированы.

К концу шестимесячного наблюдения на фоне проводимой терапии у всех больных отмечалось улучшение клинического течения заболевания, положительная динамика ФК ХСН, качества жизни, возросла толерантность к физической нагрузке, уменьшалась степень выраженности одышки. Динамика изучаемых клинических показателей представлена в табл. 2.

При анализе динамики показателей по SGRQ отмечалось достоверное улучшение качества жизни в обеих группах. При межгрупповом сравнении показатель раздела «активность», относящийся к физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой, был достоверно более значимым во второй группе ($p < 0,05$). Что касалось оценки раз-

делов «симптомы» и «влияние», они имели тенденцию к уменьшению.

Положительные изменения в клиническом статусе в обеих группах зафиксированы на фоне применения блокаторов РААС, карведилола и тиотропия бромид. Это объяснялось вазо- и кардиопротективными эффектами, а также улучшением бронхиальной проходимости за счет снижения холинергического тонуса и прямой блокады альфа-1-адренорецепторов, приводящей к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшению гипоксии и, как следствие, улучшению состояния сердечно-сосудистой системы и течения ХСН.

Через шесть месяцев наблюдения регистрировалось достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в сублингвальной нитроглицерине. Так, в первой группе эти показатели снизились на 54 и 40%, во второй – на 52 и 37%.

Терапия осуществлялась под контролем СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ (табл. 3). Это позволило избежать развития гипотонии на этапах титрования препаратов и оценить безболевые эпизоды ишемии (ББИМ). Известно, что у больных с кардиопульмональной патологией

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациентов с ХСН II–III ФК на фоне разных схем терапии (Δ, %)

| Показатель | Первая группа (n = 59), эналаприл + карведилол | Вторая группа (n = 36), лозартан + карведилол | p |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|
| | Δ, % | Δ, % | |
| Средняя величина ФК ХСН | -19,1* | -17,2** | > 0,05 |
| Средний балл по шкале одышки MRC | -14,7** | -20,1* | < 0,05 |
| ТШХ, м | +21,5* | +18,2** | > 0,05 |
| Средний балл качества жизни по MLHFQ | -31,6* | -27* | > 0,05 |
| Средний балл по ШОКС | -34,5* | -38,3* | < 0,05 |
| Средний балл качества жизни по SGRQ: | | | |
| ■ симптомы | -13,5** | -15,4** | > 0,05 |
| ■ активность | -14,2** | -12,8** | > 0,05 |
| ■ влияние | -18,5** | -22,5** | < 0,05 |
| | -11,9 | -9,2 | > 0,05 |

* $p < 0,01$.

** $p < 0,05$.



Таблица 3. Динамика показателей СМАД и ЭКГ на фоне разных схем терапии (M ± SD), Δ%

| Показатель | Первая группа (n = 59), эналаприл + карведилол | | Вторая группа (n = 36), лозартан + карведилол | | p Δ1-Δ2 |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|-------------|---------------|
| | исходно | Δ, % | исходно | Δ, % | |
| Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст. | 135 ± 9,4/86,6 ± 8,2 | -10,1/-6,9 | 136,5 ± 8,5/84,6 ± 7,9 | -8,7/-5,4 | > 0,05/> 0,05 |
| Временной гипертонический индекс САД/ДАД, % | 51,2 ± 40,2/39,5 ± 38,4 | -53,1/-56,2 | 52,1 ± 38,3/43,3 ± 39,4 | -46,5/-50,3 | > 0,05/> 0,05 |
| Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст. | 15,6 ± 2,2/13,2 ± 2,1 | -18,3/-11,2 | 14,9 ± 2,7/9,2 ± 2,5 | -21,4/-10,5 | > 0,05/> 0,05 |
| Суточный индекс САД/ДАД, % | 3,8 ± 2,5/7,4 ± 1,9 | -5,7/-9,4 | 4,3 ± 2,5/3,9 ± 3,1 | -9,1/-10,5 | < 0,05/> 0,05 |
| Среднесуточная ЧСС, уд/мин | 85,1 ± 10,7 | -23 | 86,3 ± 9,5 | -19,7 | > 0,05 |
| Пациенты с ББИМ, абс. (%) | 32 (54) | -44,5 | 18 (50) | -49,7 | < 0,05 |
| Число эпизодов ББИМ, % | 16,4 ± 3,0 | -40,3 | 18,9 ± 3,2 | -52,3% | < 0,05 |
| Длительность ББИМ, мин | 31,3 ± 14,7 | -41,9 | 39,7 ± 14,3 | -44,2% | > 0,05 |

* p < 0,01.

** p < 0,05.

Таблица 4. Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных ХСН II-III ФК с ИБС и ХОБЛ на фоне разных схем терапии

| Показатель | Первая группа (n = 59) | | Вторая группа (n = 36) | | PΔ1-Δ2 |
|----------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|--------|
| | исходно | через шесть месяцев, Δ, % | исходно | через шесть месяцев, Δ, % | |
| ЛП, мм | 43,9 ± 1,2 | -6,5 | 42,5 ± 1,2 | -7,2 | > 0,05 |
| КДР _{ЛЖ} , мм | 66,2 ± 2,4 | -7,4 | 65,2 ± 1,7 | -7,8 | > 0,05 |
| КСР _{ЛЖ} , мм | 52,1 ± 2,2 | -6,2 | 49,8 ± 2,8 | -7,3 | > 0,05 |
| ИКДО _{ЛЖ} , мл/м ² | 121,5 ± 7,4 | -18,5 | 123,7 ± 6,6 | -19,4 | < 0,05 |
| ИКСО _{ЛЖ} , мл/м ² | 84,5 ± 6,3 | -22,7 | 82,9 ± 4,4 | -23,4 | < 0,05 |
| ФВЛЖ, % | 35,5 ± 4,2 | +22,5 | 34,3 ± 1,9 | +20,9 | < 0,05 |
| ИММ, г/м ² | 134,8 ± 8,3 | -12,9 | 133,6 ± 8,2 | -16,2 | < 0,05 |
| ИС, ед | Сист. | 0,72 ± 0,02 | -12,6 | 0,70 ± 0,03 | -14,5 |
| | Диаст. | 0,83 ± 0,01 | -17,3 | 0,81 ± 0,03 | -18,6 |
| МС, дин/см ² | Сист. | 184,5 ± 48,3 | -24,5 | 188,3 ± 49,4 | -23,9 |
| | Диаст. | 219,2 ± 52,4 | -13,2 | 223,4 ± 50,2 | -14,3 |
| ИОТ, ед | 0,37 ± 0,04 | +15,3 | 0,39 ± 0,05 | +19,2 | < 0,05 |
| MVIVRT, мс | 73 ± 6,4 | +7,4 | 74,9 ± 5,2 | +8,6 | > 0,05 |
| MVDT, мс | 174,2 ± 18,5 | +8,3 | 175,2 ± 16,3 | +8,7 | < 0,05 |
| E/A | 1,79 ± 0,03 | -20,6 | 1,82 ± 0,04 | -25,7 | < 0,01 |
| ΔS, % | 27,0 ± 1,2 | +6,3 | 26,1 ± 1,1 | +8,2 | > 0,05 |
| ОПСС, дин × с × см ⁵ | 1490 ± 173 | -16,4 | 1554 ± 162 | -21,5 | < 0,05 |
| ПП, мм | 42,2 ± 0,5 | -4,3 | 41,5 ± 0,4 | -5,0* | > 0,05 |
| КДР _{ПЖ} , мм | 31,2 ± 0,7 | -16,2 | 29,1 ± 0,6 | -18,2 | < 0,05 |
| КСР _{ПЖ} , мм | 24,8 ± 0,5 | -31,4 | 23,6 ± 0,6 | -32,6 | < 0,05 |
| ТПС _{ПЖ} , мм | 5,2 ± 0,3 | -9,8 | 4,9 ± 0,5 | -10,3 | < 0,05 |
| ФВПЖ, % | 50,3 ± 2,1 | +6,2 | 48,4 ± 1,4 | +6,3 | > 0,05 |
| ΔS, % | 23,4 ± 2,2 | +16,2 | 22,2 ± 3,1 | +18,4 | < 0,05 |
| СрДЛА, мм рт. ст. | 24,6 ± 0,7 | -18,1 | 24,3 ± 0,5 | -21,2 | < 0,05 |
| КДР _{ПП} , мм | 33,8 ± 2,3 | -13,8 | 34,7 ± 2,5 | -16,2 | < 0,05 |
| PV V _{max} м/с | 0,72 ± 0,02 | +2,6 | 0,69 ± 0,04 | +4,1 | < 0,05 |
| TV DT, мс | 224 ± 4,2 | -10,3 | 223 ± 4,1 | -13,4 | < 0,05 |
| TV IVRT, мс | 115,7 ± 1,82 | -27,1 | 117,2 ± 2,1 | -28,2 | > 0,05 |
| TV E/A | 1,64 ± 0,04 | -18,4 | 1,71 ± 0,02 | -31,0 | < 0,05 |

ЛП – левое предсердие. КДР – конечно-диастолический размер. КСР – конечно-систолический размер. ИКДО – индекс конечно-диастолического объема. ИКСО – индекс конечно-систолического объема. ИММ – индекс массы миокарда. ИС – индекс сферичности. МС – миокардиальный стресс. ПП – правое предсердие. ТПС – толщина передней стенки.



на фоне прогрессирующей гипоксемии болевая ишемия регистрируется в меньшей степени, чем ББИМ, которая также опасна в плане развития прогноза сердечно-сосудистых осложнений. Исходно ББИМ была зарегистрирована у 32 (54%) больных первой группы, количество эпизодов составило $16,4 \pm 3,0$, их продолжительность – $31,3 \pm 14,7$ минуты. Во второй группе эпизоды ишемии отмечались у 18 (50%) пациентов, количество – $18,9 \pm 3,2$, продолжительность – $39,7 \pm 14,3$ минуты. Уменьшение частоты и длительности эпизодов ишемии в обеих группах можно расценивать как проявление антиишемического действия карведилола с эналаприлом или лозартаном. Включение тиотропия бромидом в состав терапии усилило данный эффект, что способствовало улучшению вентиляционной функции легких и уменьшению выраженности гипоксии.

Изменения ЭхоКГ-параметров у больных ХСН II–III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ II–III стадии на фоне разных схем терапии
Исходные показатели параметров внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния сердца в обеих группах пациентов с ХСН II–III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ приведены в табл. 4. Исходно эти показатели не различались между собой ($p > 0,05$). По данным ЭхоКГ-исследования, у больных с ХСН на фоне кардиопульмональной патологии размеры левых и правых отделов сердца превысили нормальные значения на фоне сниженной сократительной способности миокарда. Значимое увеличение предсердий косвенно свидетельствовало о повышении давления наполнения и снижении функции сердца. Увеличились конечно-диастолический объем левого и правого желудочка (ПЖ). ФВЛЖ и ФВПЖ также были снижены. Увеличение таких показателей, как индекс сферичности в систолу и диасто-

лу, отражающих степень геометрических изменений ЛЖ в виде сферификации при формировании ХСН, а также увеличение массы миокарда способствуют выраженным процессам дезадаптивного ремоделирования сердца. В обеих группах наблюдения выявлены признаки системной вазоконстрикции. Об этом свидетельствует увеличение значений общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), превышающих норму, что еще больше способствует дальнейшей гипертрофии миокарда. Кроме того, прогрессирующая альвеолярная гипоксия выступает как самостоятельный фактор формирования легочной гипертензии. Исходные показатели СрДЛА были повышены.

В исследовании отмечалось увеличение показателя миокардиального стресса в систолу и диастолу, отражающего величину нагрузки на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, что свидетельствует о наличии ранних компенсаторных механизмов, направленных на поддержание ударного объема в условиях снижения ФВ и повышения пред- и постнагрузки на миокард и реализуемых за счет увеличения объема и сферичности ЛЖ.

Показано, что у больных ХСН с кардиопульмональной патологией в процесс ремоделирования сердца вовлекаются как левые, так и правые отделы сердца, изменения в которых касаются и прогрессирования диастолической дисфункции [11].

Включение карведилола и эналаприла или лозартана и тиотропия бромидом в состав терапии способствовало улучшению структурно-функциональных показателей левых и правых отделов сердца. Данные ЭхоКГ в отношении показателей, позволяющих оценить эффективность разных схем терапии, представлены в табл. 4.

Интегральным показателем сократительной способности миокарда ЛЖ является ФВ. На фоне лечения она увеличилась на 22,5% ($p < 0,01$) в первой группе и на 20,9% ($p < 0,01$) – во второй. Межгруппо-

вые различия не достигли статистической значимости ($p_{1-2} > 0,05$). На фоне проводимой терапии отмечалось снижение СрДЛА в первой и второй группах на 18,1 и 21,2% соответственно, что указывало на уменьшение степени легочной гипертензии, более выраженной при сочетанной терапии карведилолом и лозартаном, обладающих сочетанным вазодилатирующим и вазопротективным действием.

По данным ЭхоКГ, шестимесячная терапия пациентов обеих групп с ХСН II–III ФК на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ продемонстрировала однонаправленный положительный эффект в отношении гемодинамических и морфофункциональных характеристик. Однако применение карведилола в сочетании с лозартаном и тиотропия бромидом по основным параметрам, характеризующим процессы ремоделирования, улучшение внутрисердечной гемодинамики, повышение сократительной способности сердца, снижение легочной гипертензии и ОПСС, привело к достоверно более значимым результатам.

Добавление к схеме терапии тиотропия бромидом в обеих группах позволило улучшить бронхальную проходимость, уровень вентиляции легких и, как следствие, уменьшить гипоксию и обеспечило более значимые положительные структурно-функциональные изменения сердца, увеличение ФВ. При этом наиболее выраженная положительная динамика касалась СрДЛА и общего периферического сосудистого сопротивления, что напрямую связано с улучшением альвеолярно-капиллярных взаимоотношений и уменьшением гипоксии.

Изменение параметров функции внешнего дыхания у больных ИБС, осложненной ХСН II–III ФК и ХОБЛ, на фоне терапии

У больных ХСН II–III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ спирометрические параметры были исходно снижены и соответствовали среднетяжелой и тяжелой степени течения ле-



гочного заболевания. Отмечалось резкое снижение максимальной объемной скорости выдоха, что указывало на обструкцию как центральных, так и периферических дыхательных путей. Снижение жизненной емкости легких свидетельствовало о рестриктивных процессах в легких. Известно, что развивающаяся гиперинфляция легких при ХОБЛ обусловлена снижением конечно-диастолического наполнения ЛЖ и приводит к уменьшению толерантности к физической нагрузке, повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности [13]. В настоящей работе отмечалось влияние карведилола – неселективного бета-адреноблокатора с вазодилатирующим эффектом на ФВД. Динамика показателей

при разных схемах терапии отражена в табл. 5. Проводимая терапия в обеих группах привела к улучшению ФВД по всем параметрам, однако во второй группе была более выраженная достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и максимальная объемная скорость воздуха (МОС) – МОС75. Следует отметить, что в течение одного месяца применения карведилола в обеих группах отмечалось незначительное недостоверное ухудшение показателей ФВД, стабилизировавшихся в процессе лечения. Таким образом, применение карведилола, блокирующего бета-1-, бета-2- и альфа-1-рецепторы, в сочетании с ИАПФ или сарта-

ном, а также пролонгированного МЗ-холинолитика тиотропия бромида является безопасным и эффективным. При этом обеспечивается коррекция бронхообструктивного синдрома, снижается легочная гипертензия, улучшается эластичность бронхолегочной ткани, что приводит к улучшению альвеолярно-капиллярных взаимоотношений.

Динамика агрегации тромбоцитов и вязкости крови на фоне разных схем терапии
В исследовании оценивалось состояние агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови. Через шесть месяцев лечения в обеих группах отмечалось достоверное снижение исходно повышенной активности тромбоцитарного звена гемостаза: улучшались показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Наблюдалась положительная динамика показателей реологических свойств крови. Результаты изменений агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови в процессе лечения представлены в табл. 6. Карведилол является неселективным бета-блокатором и альфа-1-антагонистом. Помимо бета-блокирующей активности этот препарат обладает мембраностабилизирующим действием, связанным с влиянием на поступление кальция внутрь тромбоцитов, и антиоксидантным эффектом. Установлено, что на поверхности тромбоцитов кроме альфа-адренорецепторов расположены бета-2-адренорецепторы, которые представляют интерес в качестве мишени для неселективных бета-блокаторов. При ХСН повышается АДФ-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов под воздействием активации САС, поэтому применение карведилола предотвращает избыточную активацию катехоламинов. По данным литературы, у больных ИБС, принимающих двойную антиагрегантную терапию, выраженный антитромботический эффект карведилола обусловлен снижением

Таблица 5. Исходное состояние и динамика показателей функции внешнего дыхания у больных ХСН II–III ФК с ИБС и ХОБЛ (n = 95)

| Показатель | Первая группа (n = 59) | | Вторая группа (n = 36) | | P ₁₋₂ |
|------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|------------------|
| | M ± SD, % должного | Δ, % | M ± SD, % должного | Δ, % | |
| ФЖЕЛ | 65,4 ± 4,1 | +5,3 | 63,5 ± 3,4 | +8,9 | < 0,05 |
| ОФV ₁ | 46,6 ± 3,0 | +8,4 | 44,1 ± 1,3 | +9,6 | > 0,05 |
| МОС25 | 65,7 ± 3,6 | +8,8 | 63,2 ± 2,7 | +11,8 | > 0,05 |
| МОС50 | 53,9 ± 2,9 | +15,3 | 52,3 ± 3,3 | +12,5 | > 0,05 |
| МОС75 | 43,4 ± 2,3 | +25,2 | 42,1 ± 2,1 | +31,2 | < 0,05 |
| ОФV ₁ /ФЖЕЛ | 63,5 ± 2,3 | +12,1 | 62,8 ± 3,4 | +12,5 | > 0,05 |

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. МОС – максимальная объемная скорость воздуха.

Таблица 6. Изменение агрегации тромбоцитов и вязкости крови у больных ХСН с ИБС и ХОБЛ (Δ%) на фоне разных схем терапии

| Показатели | Первая группа (n = 59), эналаприл + карведилол | | Вторая группа (n = 36), карведилол + лозартан | | P ₁₋₂ |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-------|------------------|
| | исходно | Δ, % | исходно | Δ, % | |
| Спонтанная агрегация, % | 27,9 ± 2,3 | -38,1 | 26,5 ± 3,2 | -44,3 | < 0,05 |
| Индукцированная АДФ (2 мкм/л) агрегация, % | 94,3 ± 2,1 | -32,4 | 95,7 ± 3,9 | -37,2 | < 0,05 |
| Вязкость крови при 200 об/с, сП | 5,6 ± 0,2 | -24,3 | 5,7 ± 0,3 | -22,4 | > 0,05 |
| Вязкость крови при 100 об/с, сП | 6,1 ± 0,4 | -15,3 | 6,3 ± 0,1 | -14,8 | > 0,05 |
| Вязкость крови при 20 об/с, сП | 10,1 ± 0,3 | -22,2 | 9,8 ± 0,2 | -26,3 | > 0,05 |
| Индекс агрегации эритроцитов | 1,56 ± 0,03 | -9,2 | 1,48 ± 0,05 | -12,3 | < 0,05 |
| Индекс деформируемости эритроцитов | 1,07 ± 0,05 | +6,6 | 1,04 ± 0,03 | +8,1 | < 0,05 |



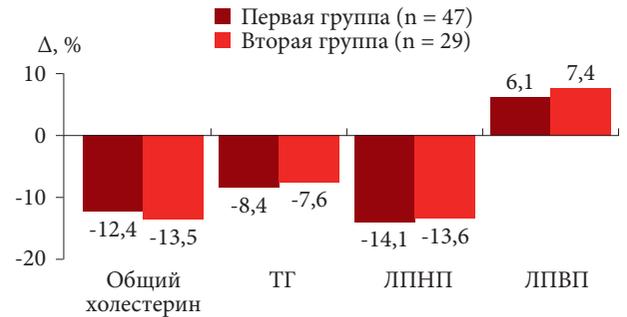
активации тромбоцитов, влиянием на макромолекулы клеточной мембраны (фосфолипиды, ионы кальция и ферменты) [14]. Результаты метаанализа 31 исследования антитромботической терапии, применяемой в клинической практике, показали, что наиболее выражено агрегация тромбоцитов снижается у неселективных, липофильных бета-блокаторов [15]. Таким образом, альфа-блокирующий и антиоксидантный эффекты карведилола обеспечивают снижение повышенной агрегационной активности тромбоцитов. В исследовании улучшение тромбоцитарного звена гемостаза зарегистрировано на фоне применения карведилола в составе терапии у больных ХСН с кардиопульмональной патологией. Сочетанное применение карведилола с ИАПФ или сартаном, взаимно усиливающих антиагрегационные свойства тромбоцитов на фоне вазопротективного действия и нормализации эндотелиальной функции, улучшило коагулогические свойства крови. Спустя шесть месяцев лечения в обеих группах отмечалась благоприятная динамика исходно нарушенных реологических свойств крови. У всех больных уменьшилась вязкость крови при 200, 100 и 20 об/с на 24,3 ($p < 0,01$), 15,3 ($p < 0,05$) и 22,2% ($p < 0,01$) – в первой группе и на 22,4 ($p < 0,01$), 14,8 ($p < 0,05$) и 26,3% ($p < 0,01$) – во второй. Тем не менее нормальные значения не были достигнуты. Индекс деформируемости эритроцитов увеличился на 6,6 ($p < 0,05$), 8,1% ($p < 0,05$), а индекс агрегации эритроцитов уменьшился на 9,2 ($p < 0,05$), 12,3% ($p < 0,05$) в первой и второй группе соответственно. Различия между группами в отношении данных параметров носили достоверный характер

($p < 0,05$). Изменения реологических свойств крови в группах наблюдения, на наш взгляд, можно связать как с улучшением показателей внутрисердечной гемодинамики и увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегации эритроцитов. Кроме того, у больных, принимавших карведилол и лозартан (вторая группа), улучшились вязкостно-эластические свойства мембран эритроцитов. Это привело к увеличению их деформируемости и нормализации кровообращения в микроциркуляторном русле.

Изменение липидного спектра на фоне различных схем комплексной терапии ХСН и ХОБЛ

Как известно, бета-адреноблокаторы и диуретики снижают чувствительность к инсулину и усугубляют дислипидемию. Это особенно актуально для больных ХСН, которые вынуждены регулярно применять диуретические средства. Как показали результаты исследований последних лет, ИАПФ и бета-адреноблокаторы третьего поколения с вазодилатирующим эффектом не ухудшают липидный профиль [16]. Поэтому особый интерес в данном исследовании вызывала динамика липидного спектра крови на фоне проводимой терапии.

У 76 (80%) пациентов были исходно нарушены липидные показатели крови в виде повышения уровня холестерина плазмы, триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой плотности, значительного повышения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). При этом отмечалось значительное повышение индекса атерогенности (ИА). Через шесть месяцев терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика, не но-



Изменение показателей липидного спектра крови у больных ХСН II–III ФК и ХОБЛ на фоне различных схем терапии

сившая достоверного характера. Показано снижение общего холестерина, его атерогенных фракций (ЛПНП), ТГ и прирост ЛПВП, что в итоге привело к снижению ИА на 14,9 и 17,4% в первой и второй группе соответственно (рисунок).

Таким образом, добавление карведилола при ХСН к схеме терапии больных с кардиопульмональной патологией оказывает метаболически нейтральное действие и способствует улучшению профиля липидного обмена благодаря вазопротективному, антиоксидантному эффектам и синергизму с блокаторами РААС.

Заключение

У больных ХСН II–III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ II–III стадии применение карведилола с эналаприлом или лозартаном в сочетании с тиазидными диуретиками улучшает клинико-функциональные показатели, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования сердца, благоприятно влияет на агрегационную активность тромбоцитов, реологические свойства крови и липидный обмен. Более выраженные положительные эффекты по изучаемым показателям получены при использовании карведилола и лозартана. ☞

Литература

1. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // Избранные лекции по терапии / под ред. Г.П. Арутюнова. М., 2017.
2. Campo G., Pavasini R., Malagu M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // Cardiovasc. Drugs Ther. 2015. Vol. 29. № 2. P. 147–157.
3. O'Kelly N., Robertson W., Smith J. et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive



- pulmonary disease in the community // World J. Cardiol. 2012. Vol. 4. № 3. P. 66–71.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. Т. 5. № 4. С. 9–16.
 5. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия решений // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 1. С. 13–20.
 6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 1. С. 3–40.
 7. Айсанов З.П., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // Трудный пациент. 2015. Т. 10. № 5. С. 9–13.
 8. GOLD report on the diagnosis and management of COPD // onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psb.1538.
 9. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н. и др. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006. Т. 2. № 4. С. 63–70.
 10. Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.М. и др. Влияние β -адреноблокатора на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Т. 3. № 4. С. 19–24.
 11. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией // Cardio-Somatika. 2018. Т. 9. № 1. С. 32–39.
 12. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD // Chest. 2002. Vol. 121. Suppl. 5. P. 127S–130S.
 13. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation // Chest. 2010. Vol. 138. № 1. P. 32–38.
 14. Petricova M., Jancinova V., Nosal R. et al. Carvedilol – β -blocker with considerable antiaggregator effect on human blood platelets // Bratisl. Lek Listy. 2005. Vol. 106. № 1. P. 20–25.
 15. Bonten T. Effect of β -blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 78. № 5. P. 940–949.
 16. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В. и др. Эффективность применения каптоприла при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной патологией // Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 10. С. 41–46.

Efficacy and Safety of Carvedilol in Combination with Bronchodilators in Patients with CHF of Ischemic Origin and COPD

V.V. Yevdokimov, PhD, Prof., A.G. Yevdokimova, MD, PhD, Prof., Ye.N. Yushchuk, MD, PhD, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Vladimir V. Yevdokimov, vvevdokimov@rambler.ru

The problem of treating patients with chronic heart failure with cardiopulmonary pathology is relevant, due to an increase in this comorbidity, which determines an unfavorable prognosis.

Objective: to study the efficacy of carvedilol as part of therapy for clinical and functional parameters, platelet aggregation, blood viscosity and lipid metabolism in patients with CHF on the background of CAD in combination with COPD.

Material and methods. The study included 95 patients aged 45-75 years, suffering from CHF II-III FC with post-infarction atherosclerosis and COPD II-III ct. (GOLD, 2015) with a left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 45%. The patients were divided into 2 groups: in the 1st (59 people) carvedilol was administered with an ACE inhibitor, and in the 2nd (36 people) - carvedilol with sartan. At baseline and after 6 months, the clinical condition was assessed, the dynamics of FC CHF, the test from 6-min. walking, dyspnea discrimination was assessed using the MRC dyspnea scale. The quality of life of patients was assessed using the University of Minnesota questionnaire (MLHFQ), the clinical state assessment scale (SHOX) modified by V.Yu. Mareev and the St. George Hospital Questionnaire (SGRQ). An EchoCG study, 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) with simultaneous ECG recording, external respiration function, platelet aggregation, blood viscosity and lipid metabolism were studied.

Results. The inclusion of carvedilol in combination with tiotropium and the RAAS blocker as part of the complex therapy of patients with CHF II-III FC of ischemic genesis and COPD after 6 months of observation is safe and effective: improved clinical and functional parameters, platelet aggregation, blood viscosity and lipid metabolism.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, carvedilol, enalapril, losartan, tiotropium bromide



18–19 октября 2019, Москва
Azimut Отель Олимпик

КИНК 2019

VI КУРС

по лечению критической ишемии нижних конечностей

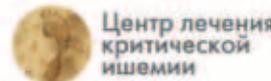
КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Эндovasкулярные, открытые и гибридные реваскуляризирующие вмешательства у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и синдромом диабетической стопы
- Лечение ран и трофических язв у пациентов с КИНК и СДС
- Лекарственная терапия сахарного диабета, ишемической болезни сердца и почечной недостаточности у пациентов с КИНК
- Реабилитация пациентов после сосудистых вмешательств и лечение перемежающейся хромоты
- Опции высокотехнологичного оборудования для периферических сосудистых вмешательств
- Лучевая диагностика поражений сосудистого русла у пациентов с КИНК
- Мультидисциплинарный подход в лечении пациентов с КИНК

Организаторы



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Контакты

Светлана Князева / тел.: +7(495) 646-01-55, доб. 116 /
e-mail: kink@ctogroup.ru

Реклама

www.kink-conference.ru



Длительное применение сартанов в амбулаторной практике: телмисартан и его возможности при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией

М.Д. Смирнова, д.м.н., Т.В. Фофанова, д.м.н.

Адрес для переписки: Мария Дмитриевна Смирнова, naliya1@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Длительное применение сартанов в амбулаторной практике: телмисартан и его возможности при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 20. С. 28–34. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-28-34

В статье рассмотрены особенности фармакокинетики и фармакодинамики блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана, обуславливающие ряд его преимуществ перед другими представителями группы БРА и иных классов антигипертензивных лекарственных средств. Проведена сравнительная оценка гипотензивной эффективности БРА. Благодаря длительному периоду полувыведения действие телмисартана остается значимым свыше 24 часов. Это особенно важно для контроля артериального давления в ранние утренние часы. Проанализированы плейотропный эффект телмисартана и клинические ситуации, когда он является препаратом выбора. Представлены данные о протективном влиянии препарата на состояние органов-мишеней при артериальной гипертензии, возможности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Рассмотрены преимущества телмисартана в плане повышения приверженности гипотензивной терапии при длительном приеме.

Ключевые слова: телмисартан, артериальная гипертензия, приверженность лечению, плейотропный эффект

В конце второго десятилетия XXI в. Европейское общество кардиологов (ЕОК, ESC – European Society of Cardiology) вынуждено признать печальную истину [1]: несмотря на то что «множество проверенных, высокоэффективных и хорошо переносимых мероприятий, направленных на изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов, могут обеспечить снижение артериального давления... контроль артериального давления остается неадекватным во всем

мире и далеко не удовлетворителен в европейских странах. Артериальная гипертензия остается основной модифицируемой причиной сердечно-сосудистой и общей смертности во всем мире».

В последних европейских рекомендациях ESC и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH – European Society of Hypertension) [1] названа причина сложившейся ситуации, а точнее две: «Все больше данных свидетельствует о том, что низкая приверженность лечению помимо

врачебной инертности (отсутствие изменений в терапии при отсутствии контроля артериального давления) является важнейшей причиной неадекватного контроля артериального давления». Две обозначенные проблемы тесно взаимосвязаны.

Естественный стимул к приему препаратов – повышение качества жизни. Пациент чувствует недомогание или боль, принимает таблетку, его самочувствие улучшается, и он охотно, без внутреннего сопротивления продолжает лечение. Но проблема в том, что неосложненная артериальная гипертензия (АГ) какой-то период времени не ухудшает качество жизни в отличие от принимаемых препаратов. Как иногда отмечают больные, пока не начал лечиться, был здоров. Пациентов, способных длительно принимать препараты, на фоне которых они чувствуют себя не лучше, а хуже, ради прозрачного улучшения прогноза, обещающего врачом, немного. Поэтому любые, даже незначительные нежелательные эффекты гипотензивной либо гиполипидемической терапии могут вызвать у данной категории больных отказ от постоянного приема лекарственного средства.

Переносимость лечения – ведущая причина удержания на терапии или отказа от нее. Именно удержание пациентов на терапии вывело сартаны – блокаторы рецепторов



к ангиотензину II (БРА) на первое место. Лидирующая позиция этих препаратов обусловлена не только их высокой эффективностью, но также удобством применения и благоприятным спектром побочных эффектов, сопоставимых с таковыми плацебо [2]. Сартаны снижают артериальное давление (АД) по меньшей мере в той же степени, что и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Последние чаще вызывают побочные эффекты. Кроме того, в ряде исследований показан более мощный гипотензивный эффект БРА. Например, самое крупное проспективное рандомизированное исследование сравнительной безопасности и эффективности БРА и ИАПФ PRISMA (телмисартан против рамиприла) с участием 1600 пациентов продемонстрировало большее снижение амбулаторного АД в группе телмисартана [3, 4]. Особое внимание исследователи уделили динамике АД в последние шесть часов временного интервала дозирования препаратов, которые назначались один раз в сутки утром, и оценке их влияния на АД в ранние утренние часы. Подобный интерес не случаен. Предупреждение повышения ассоциируется с повышенным риском развития острых коронарных и цереброваскулярных осложнений [5]. У пациентов, получавших телмисартан, в последние шесть часов его действия выявлено более значимое снижение АД по сравнению с пациентами группы рамиприла (-12,7/-8,8 против -7,9/-5,4 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,05$). Имеются данные о преимуществе телмисартана перед другими ИАПФ в обеспечении контроля АД в ранние утренние часы [6, 7].

В настоящее время группа БРА представлена восемью молекулами. Эти препараты, хотя и характеризуются множеством общих свойств («класс-эффекты»), но не идентичны. Каждый из них имеет индивидуальные свойства, которые могут стать дополнительным оружием в борьбе за достижение целевых значений АД и улучшение прогноза пациента. Однако, как уже отмечалось, существует еще один фак-

тор – инертность врачей. Несмотря на богатство выбора, в реальной отечественной амбулаторной практике обычно используются два препарата, которые в числе первых были выведены на фармацевтический рынок: лозартан и валсартан. Не умаляя их несомненных преимуществ, следует отметить, что они эффективны не во всех клинических случаях и не всегда являются оптимальным выбором. Телмисартан – один из незаслуженно забытых препаратов. Это более чем странно, поскольку доказательная база, свидетельствующая о его высокой эффективности и безопасности, весьма обширна.

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) этого препарата участвовало больше всего пациентов [8]. Кроме того, телмисартан – единственный БРА, который в исследовании ONTARGET продемонстрировал терапевтическую эквивалентность ИАПФ рамиприлу у пациентов с гипертонической болезнью при повышенном сосудистом риске [9].

Фармакодинамика и фармакокинетика

По фармакокинетическим свойствам все БРА можно разделить на две большие группы: активные лекарственные вещества и пролекарства [8, 10, 11]. К первым относятся телмисартан и валсартан. Лозартан и кандесартан представляют собой пролекарства, то есть становятся активными препаратами только после ряда метаболических превращений. Процесс превращения пролекарств в активные формы протекает в печени. Следовательно, у пациентов с заболеваниями печени их эф-

фективность может снижаться. Причем степень такого снижения, к сожалению, непредсказуема. Эффективность же активных лекарственных веществ при заболеваниях печени не изменяется. Таким образом, у больных АГ с сопутствующими заболеваниями печени препаратами выбора должны стать телмисартан и валсартан, но не лозартан и кандесартан.

Препараты различаются и по длительности блокады АТ1-рецепторов. Структура телмисартана определяет его максимальную аффинность связывания с рецептором по сравнению с олмесартаном, кандесартаном, валсартаном и лозартаном [12]. Телмисартан обеспечивает высокоселективную и самую длительную блокаду АТ1-рецепторов [10].

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP-3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря такому замещению телмисартан считается наиболее липофильным среди всех БРА и, следовательно, лучше проникает глубоко в ткани, обеспечивая как системную, так и местную (тканевую) блокаду ренин-ангиотензиновой системы. Объем распределения БРА в организме также различен: у телмисартана он значительно больше, чем у других блокаторов АТ1-рецепторов (таблица) [8, 10].

Путь выведения из организма – еще одно отличительное свойство представителей этого класса препаратов. Почки выводят только 1% телмисартана, в то время как при использовании других БРА через почки экскретируется до 50% введенной дозы. Таким образом, тел-

Фармакокинетические свойства БРА

| Препарат | T _{1/2} , ч | T _{max} , ч | Биодоступность, % | Способ выведения, почки/печень | Прием пищи | Объем распределения, л |
|-------------|----------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------|------------|------------------------|
| Лозартан | 6–9 | 1–1,5 | 33 | 35%/60% | + | 43/12 |
| Кандесартан | 9 | 2–5 | 42 | 33%/67% | – | 9 |
| Эпросартан | 5–9 | 1–3 | 63 | 7%/90% | + | 13 |
| Ирбесартан | 11–15 | 1,3–3 | 60–80 | 20%/80% | – | 53–93 |
| Телмисартан | 24 | 0,5–1 | 43 | 1%/> 97% | – | 500 |
| Валсартан | 6–7 | 2–4 | 23 | 13%/83% | + | 16–17 |

Примечание. T_{1/2} – период полувыведения (часы). T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови (часы).



мисартан не требует коррекции дозы ни при почечной, ни при печеночной недостаточности [8, 10, 11]. Кроме того, фармакокинетика телмисартана у пожилых и молодых пациентов не отличается. Концентрация препарата в плазме у женщин несколько выше, чем у мужчин, но это не влияет на его антигипертензивное действие. Телмисартан не метаболизируется цитохромом печени P450, а следовательно, не взаимодействует с препаратами, для окислительного метаболизма которых необходим этот фермент. И это еще один пункт, определяющий безопасность телмисартана. Но самое важное с клинической точки зрения отличие телмисартана – продолжительность действия, на сегодняшний день рекордная для БРА. Наиболее высокая концентрация в плазме при пероральном приеме данного препарата достигается в течение одного часа, а период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 24 часа. Для сравнения: $T_{1/2}$ валсартана – 6–7 часов, лозартана – 6–9, ирбесартана – 11–15 часов. Именно $T_{1/2}$ в первую очередь определяет длительность действия гипотензивного средства. В клинической практике о длительности действия гипотензивного препарата судят по отношению остаточной активности (то есть через 24 часа после приема последней дозы) к пиковой (максимальное действие в момент максимальной концентрации препарата в крови) [9]. При использовании телмисартана один раз в сутки клинически значимое снижение остаточного АД сравнимо со снижением АД на пике действия. Сказанное означает, что препарат контролирует АД свыше 24 часов. Это крайне важно в аспекте проблемы приверженности терапии. Во-первых, доказано, что приверженность препарату, который следует принимать один раз, значительно выше, чем препарату, который принимают хотя бы дважды [13]. Во-вторых, многие пациенты строго не придерживаются времени приема лекарственных средств, а иногда и пропускают его. Поэтому востребованы те препараты, которые

«прощают» такую небрежность. «Сверхдлительность» действия препаратов решает проблему утренних подъемов АД, ассоциируемых с ухудшением прогноза [5, 10]. Еще одна особенность телмисартана – самое высокое среди БРА сродство с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR). PPAR относятся к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов и являются факторами, регулируемыми транскрипцию генов при их активации лигандами. Выделяют три типа PPAR: PPAR-альфа, PPAR-бета и PPAR-гамма – с разной локализацией в органах и тканях [14]. PPAR-гамма играет ключевую роль в дифференцировке жировой ткани и ее функционировании – создании запаса липидов в белой жировой ткани и усилении расхода энергии в буром жире. PPAR-гамма участвует также в дифференцировке адипоцитов и регуляции метаболизма глюкозы, повышая чувствительность к инсулину и играя роль связующего звена между метаболизмом липидов и углеводов [14]. Адипонектин – ключевой регулятор процессов, приводящих к развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Экспрессия и секреция адипонектина стимулируются селективными модуляторами рецепторов, активирующих PPAR-гамма.

В ряде клинических исследований наблюдалось положительное влияние телмисартана на уровень адипонектина у пациентов с АГ, инсулинорезистентностью, ожирением [15], сахарным диабетом (СД) 2-го типа [16]. В исследовании J. Janke и соавт. на модели адипоцитов человека показано, что телмисартан и ирбесартан (в меньшей степени лозартан) индуцировали адипогенез и активировали гены-мишени PPAR-гамма. Эпросартан не оказывал подобного эффекта [17]. Способность изученных сартанов активировать PPAR-гамма проявлялась при их использовании в различных дозах: низких (телмисартан), средних (ирбесартан) и очень высоких (лозартан). Авто-

ры объяснили подобное явление различной липофильностью препаратов, которая в этом ряду сартанов распределяется следующим образом: телмисартан > ирбесартан > лозартан [14, 18]. Таким образом, телмисартан, будучи частичным агонистом рецепторов PPAR-гамма, обладает плейотропным эффектом и благотворно влияет на углеводный и жировой обмен при назначении в стандартных терапевтических дозах, рекомендуемых для лечения АГ [19].

Мощность и стабильность гипотензивного эффекта

В 2003 г. D.H. Smith и соавт. [20] провели метаанализ результатов двух независимых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с титрованием дозы до достижения эффекта. В них сравнивали эффективность телмисартана 40–80 мг, то есть не в максимальной дозе 160 мг, и лозартана 50–100 мг. Оценивалось снижение среднего уровня АД в течение последних шести часов 24-часового интервала дозирования при назначении один раз в день на протяжении восьми недель. В исследованиях принимали участие пациенты обоего пола старше 18 лет с АГ 1–2-й степени. В общей сложности в оба исследования было включено 720 пациентов (по 360 в группах телмисартана и лозартана). Через восемь недель на фоне терапии снижение диастолического артериального давления (ДАД) в последние шесть часов интервала дозирования в группе телмисартана составило в среднем $6,6 \pm 0,4$ мм рт. ст., в группе лозартана – $5,1 \pm 0,4$ мм рт. ст. Почасовое снижение ДАД и систолического АД (САД) в этот период также было более выраженным у пациентов, принимавших телмисартан. При определении вторичных конечных точек (снижение среднесуточного, утреннего, дневного, ночного ДАД и САД) зарегистрировано преимущество телмисартана в достижении устойчивого снижения АД. Спустя десять лет, в 2013 г., в метаанализе H. Takagi и соавт. [21] были обобщены результаты де-



вяти исследований ($n = 2409$), в которых сравнивали эффективность телмисартана и лозартана (в шести испытаниях – в монотерапии, в трех – в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг). В результате совокупного анализа данных оказалось, что телмисартан превосходит лозартан по всем изучаемым параметрам: АД суточное, в последние шесть часов интервала дозирования, утреннее, дневное, ночное (рис. 1) [21].

Представляет интерес сравнение гипотензивной эффективности телмисартана и валсартана. Согласно метаанализу [22], гипотензивное действие телмисартана сопоставимо с таковым валсартана в монотерапии и выше, чем у лозартана 100 мг и ирбесартана 150 мг. Аналогичные результаты получены в исследовании SMOOTH (2007) при оценке гипотензивного эффекта телмисартана и валсартана в сочетании с гидрохлортиазидом [23], а также в ряде других работ [24]. Участники исследования SMOOTH ($n = 840$) получали телмисартан 80 мг или валсартан 160 мг в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг в течение десяти недель. Первичной конечной точкой служила динамика среднего амбулаторного САД и ДАД в течение последних шести часов 24-часового интервала дозирования от исходного уровня. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что телмисартан в комбинации с гидрохлортиазидом обеспечивает значительно большее снижение уровня АД, чем валсартан в той же комбинации, в течение 24-часового интервала дозирования, особенно в утренние часы.

В 2013 г. Н. Takagi и соавт. опубликовали систематический обзор [25], в который включили 17 проспективных РКИ (5422 больных), посвященных сравнительной оценке гипотензивной эффективности телмисартана (40 или 80 мг) и валсартана (80 или 160 мг). Метаанализ подтвердил преимущество телмисартана перед валсартаном в комбинации с гидрохлортиазидом (различие средних значений САД/ДАД -2,67/-1,40 мм рт. ст.). Введение поправки на возраст

и пол не повлияло на результаты. Авторы уточнили: поскольку в анализируемых РКИ не оценивались частота сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий и смертность вследствие таких событий, при интерпретации полученных результатов необходимо проявлять осторожность.

Влияние телмисартана на прогноз больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений

Сегодня, выбирая препарат для гипотензивной терапии, мы ориентируемся не только на его гипотензивный эффект, но и на способность улучшать прогноз пациента, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Прямых сравнительных РКИ различных БРА, посвященных оценке их влияния на снижение сердечно-сосудистого риска, не проводилось. Однако прямое сравнительное исследование ONTARGET признано самым большим на сегодняшний день исследованием эффективности БРА в мире. Ученые сравнивали влияние телмисартана и рамиприла – золотого стандарта в профилактике осложнений у пациентов группы высокого риска, а также их комбинацию. Телмисартан 80 мг не уступал рамиприлу 10 мг в предотвращении риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Эффект не зависел от степени снижения АД. Телмисартан показал лучший профиль переносимости, что отразилось на длительности приема препарата. В реальной клинической

практике это означает лучшую приверженность терапии, а следовательно, более высокую эффективность и лучший прогноз для пациентов, получающих этот препарат. В исследовании ONTARGET также была доказана возможность профилактики развития новых эпизодов СД 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе на фоне лечения телмисартаном [8].

В исследовании TRANSCEND отмечалось снижение частоты ССО и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким риском, а также нефро- и кардиопротективный эффект по сравнению с группой плацебо [26]. Помимо снижения риска ССО на фоне терапии телмисартаном значительно уменьшался риск развития новых случаев СД 2-го типа на 16% ($p < 0,05$) [26].

В исследовании PROFESS телмисартан также снижал риск развития СД 2-го типа на 16% у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [27]. Результаты исследований ONTARGET и TRANSCEND послужили основанием для регистрации нового показания для телмисартана – снижение риска осложнений у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза.

Ситуации, в которых телмисартан – препарат выбора

Бесспорно, телмисартан должен стать препаратом выбора у пациентов с ожирением и АГ, особенно резистентной к терапии. Тот факт, что включение телмисартана в схему терапии таких больных значительно улучшает

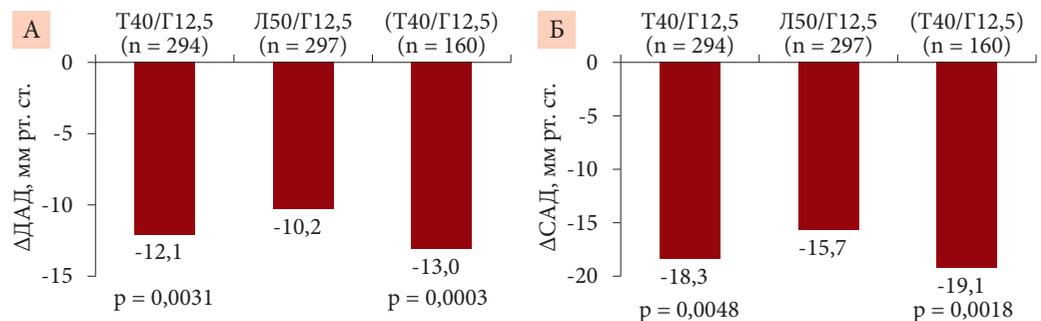


Рис. 1. Динамика среднего уровня ДАД (А) и САД (Б) в течение последних шести часов 24-часового интервала на фоне применения телмисартана 40 мг (Т40/Г12,5) и 80 мг (Т80/Г12,5) и лозартана (Л50/Г12,5) в комбинации с гидрохлортиазидом



контроль АД, сомнений не вызывает. Особый интерес в этом аспекте представляет отечественное исследование с использованием дженерического телмисартана компании «Др. Редди'с Лабораторис» (Индия) с доказанной биоэквивалентностью оригинальному телмисартану [28]. Использование дженериков приблизило исследование к реальной амбулаторной практике. В проспективном открытом рандомизированном двухцентровом исследовании продолжительностью 20 недель участвовало 30 больных АГ, резистентной к медикаментозной терапии (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., несмотря на прием трех и более препаратов, в том числе диуретика в адекватных дозах), и индексом массы тела > 30 кг/м². Уровень АД определяли по результатам суточного мониторирования АД (СМАД). Пациентам основной группы вместо ранее принимаемого БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут или периндоприл 10 мг/сут) назначали дженерический телмисартан 80 мг/сут (компания «Др. Редди'с Лабораторис», Индия) в свободной или фиксированной (Телсартан® АМ) комбинации с амлодипином. Дополнительно больные принимали индапамид. В контрольной группе пациенты продолжали прием ранее назначенного БРА или ИАПФ в комбинации с амлодипином 10 мг и индапамидом 2,5 мг, то есть в тех же дозах, что и в ос-

новной группе. В группе телмисартана значимого снижения САД удалось добиться у 73% больных, снижения ДАД – у 65% (в среднем на 10,7 мм рт. ст.). Это расценивалось как преодоление резистентности к терапии, хотя целевой уровень АД был достигнут не у всех пациентов. Важнейшим результатом исследования, по мнению ученых, стало повышение уровня адипонектина в сыворотке крови и снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина 6 – маркеров воспаления, ассоциируемых с прогрессированием эндотелиальной дисфункции и повышением риска ССО.

Противовоспалительный эффект телмисартана подтвержден и в более ранних работах, как экспериментальных [28], так и клинических [29]. В частности, прием телмисартана способствовал стабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [29] за счет увеличения фибринозного и уменьшения липидного объема, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. При заборе крови из коронарного синуса отмечалось уменьшение провоспалительных цитокинов (ММР3, фактор некроза опухоли альфа, вчСРБ, ММР9), что указывало на уменьшение локального воспалительного ответа. В культуре микроваскулярных эндотелиальных клеток телмисартан снижал уровень СРБ за счет ослабления экспрессии рецептора к конечным продуктам гликации AGE (Advanced Glycation End products), опосредованного PPAR-гамма [14], что приводило к снижению аккумуляции AGE. Последние через систему растворимых рецепторов sRAGE (soluble form of RAGE) способствуют интенсификации процессов внеклеточного накопления коллагена, ремоделирования внеклеточного матрикса, фибрирования клубочков нефрона, что в конечном итоге является интегральной причиной снижения глобальной почечной функции [30]. Плейотропные эффекты телмисартана делают его препаратом выбора и у больных СД 2-го типа.

Особое внимание уделяется нефропротективным эффектам БРА у этих пациентов. При сочетании СД и АГ эффективность телмисартана в РКИ была сравнима с таковой эналаприла и валсартана и превышала эффективность лозартана [31–34]. Валсартан 160 мг/сут и телмисартан 80 мг/сут в равной степени снижали АД и уменьшали суточную протеинурию. Различий в уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не выявлено. Признано, что оба препарата характеризуются мощным нефропротективным эффектом у больных диабетом. Противовоспалительного эффекта эти препараты в выбранных дозах, к сожалению, не оказывали [31].

G. Bakris и соавт. (2008) [33] сравнивали нефропротективную эффективность наиболее липофильного БРА телмисартана и препарата с низкой липофильностью лозартана. В РКИ AMADEO принимало участие 860 больных диабетической нефропатией с АД около 130/80 мм рт. ст. или достижением целевого уровня на фоне гипотензивной терапии. Наблюдение продолжалось 52 недели. Первичной конечной точкой была динамика соотношения альбумина к креатинину в моче. Эффект телмисартана существенно превышал таковой лозартана при сопоставимой динамике АД (рис. 2) [33].

Большое практическое значение имеет то, что избыточное потребление соли может снижать нефропротективное действие телмисартана, в том числе при комбинированной терапии [35].

В литературе широко обсуждается способность БРА, в частности телмисартана, снижать риск развития и рецидивирования фибрилляции предсердий (ФП) у больных АГ. В метаанализ 2014 г. [36] вошло четыре РКИ (1050 пациентов, средний возраст – 63 года, среднее АД – 156/94 мм рт. ст.). Несмотря на сопоставимое снижение АД, частота рецидивирования ФП была статистически значимо ниже на фоне приема телмисартана по сравнению с другими гипотензивными препаратами (относительный риск 0,54; 95%-ный доверительный

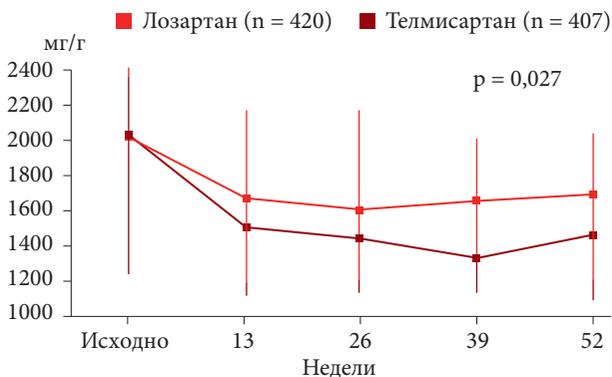


Рис. 2. Соотношение альбумина к креатинину в моче (УРС): сравнение эффективности телмисартана 80 мг и лозартана 100 мг у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей нефропатией



интервал 0,34–0,86; $p < 0,05$). Телмисартан эффективнее, чем рамиприл [37], амлодипин [38] и даже карведилол [39], снижал частоту рецидивирования ФП при сопоставимом гипотензивном эффекте. В исследовании Н. Ду и соавт. (2013) [40] нифедипин так же эффективно, как телмисартан, снижал частоту пароксизмов, но телмисартан эффективнее предотвращал переход ФП в постоянную форму.

Таким образом, телмисартан в ряду сартанов занимает почетное место. Это эффективное и безопасное гипотензивное средство,

характеризующееся рядом преимуществ перед другими представителями данного класса. Длительный $T_{1/2}$ (свыше 20 часов) обеспечивает гипотензивный эффект до 48 часов, что особенно важно для контроля АД в опасные утренние часы и в ситуациях со смещением приема очередной дозы лекарственного средства. У пациентов с АГ на фоне ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета телмисартан может превосходить другие гипотензивные препараты за счет плейотропного эффекта. Удобство приема и хорошая переносимость обеспечивают высокую приверженность терапии. Немаловажный фактор повышения приверженности терапии – ее доступность. Воспроизведенные препараты (дженерики) характеризуются доказанной биоэквивалентностью оригинальным препаратам и в то же время имеют более низкую стоимость. Использование дженерика телмисартана (например, препарата Телсартан®), а также фиксированных комбинаций с гидрохлортиазидом (Телсартан® Н) и амлодипином (Телсартан® АМ) расширяет возможности рутинной практики. ☺

симость обеспечивают высокую приверженность терапии. Немаловажный фактор повышения приверженности терапии – ее доступность. Воспроизведенные препараты (дженерики) характеризуются доказанной биоэквивалентностью оригинальным препаратам и в то же время имеют более низкую стоимость. Использование дженерика телмисартана (например, препарата Телсартан®), а также фиксированных комбинаций с гидрохлортиазидом (Телсартан® Н) и амлодипином (Телсартан® АМ) расширяет возможности рутинной практики. ☺

Литература

1. 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 12. С. 143–228.
2. Mancía G., Seravalle G., Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists // Am. J. Hypertens. 2003. Vol. 16. № 12. P. 1066–1073.
3. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring // Am. J. Hypertens. 2006. Vol. 19. № 1. P. 104–112.
4. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H. et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials // J. Hum. Hypertens. 2009. Vol. 23. № 9. P. 610–619.
5. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study // Circulation. 2003. Vol. 107. № 10. P. 1401–1406.
6. Smith D.H.G., Neutel J.M., Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension // Adv. Ther. 1998. Vol. 15. P. 229–240.
7. Nalbantgil I., Nalbantgil S., Ozerkan F. et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2004. Vol. 145. P. 50–54.
8. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 15. P. 1547–1559.
9. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е. Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 4. С. 550–557.
10. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
11. Wienen W., Haezel N., van Meel J.C.A. et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist // Br. J. Pharmacol. 1993. Vol. 110. № 1. P. 245–252.
12. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 2005. Vol. 25. № 1. P. 41–46.
13. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 7. P. 722–732.
14. Ковалева О.Н., Виноградова С.В. Механизмы метаболических эффектов телмисартана (Прайтора®) // Рациональная фармакотерапия. 2009. № 2 (11). С. 37–41.
15. Rinaldi B., Di Filippo C., Capuano A. et al. Adiponectin elevation by telmisartan ameliorates ischaemic myocardium in Zucker diabetic fatty rats with metabolic syndrome // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 4. P. 320–328.
16. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 6. P. 1351–1356.
17. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity // Hypertension. 2004. Vol. 43. № 5. P. 993–1002.
18. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // Cardiovasc. Diabetol. 2005. Vol. 4. ID 6.
19. Мычка В.Б., Душивили Д.Э., Мамырбаева К.М. и др. Место телмисартана в лечении метаболического синдрома // Терапевтический архив. 2006. Т. 78. № 8. С. 63–67.
20. Smith D.H., Cramer M.J., Neutel J.M. et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-response studies // Blood Press. Monit. 2003. Vol. 8. № 3. P. 111–117.
21. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y. et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure // Hypertens. Res. 2013. Vol. 36. № 11. P. 959–966.



22. Nixon R.M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 5. P. 766–775.
23. Sharma A., Davidson J., Koval S. et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/ hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2007. Vol. 6. ID 28.
24. White W.B., Murwin D., Chrysant S.G. et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan in combination with hydrochlorothiazide: a large, confirmatory trial // *Blood Press. Monit.* 2008. Vol. 13. № 1. P. 21–27.
25. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y. et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction // *Hypertens. Res.* 2013. Vol. 36. № 7. P. 627–633.
26. *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al.* Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9644. P. 1174–1183.
27. Kurtz T., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // *Hypertens. Res.* 2009. Vol. 32. № 10. P. 826–834.
28. Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018. Т. 17. № 6. С. 69–76.
29. Kuwashiro S., Terai S., Oishi T. et al. Telmisartan improves nonalcoholic steatohepatitis in medaka (*Oryzias latipes*) by reducing macrophage infiltration and fat accumulation // *Cell Tissue Res.* 2011. Vol. 344. № 1. P. 125–134.
30. Yamaguchi K., Wakatsuki T., Soeki T. et al. Effects of telmisartan on inflammatory cytokines and coronary plaque component as assessed on integrated backscatter intravascular ultrasound in hypertensive patients // *Circ. J.* 2014. Vol. 78. № 1. P. 240–247.
31. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе // *Клиническая медицина.* 2013. Т. 91. № 3. С. 15–24.
32. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. et al. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 10. P. 3174–3183.
33. Bakris G., Burgess E., Weir M. et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. № 3. P. 364–369.
34. Barnett A. Preventing renal complications in type 2 diabetes: results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 4. Suppl. 2. P. S132–S135.
35. Dobre D., Heerspink L.H.J., de Zeeuw D. Reducing cardiovascular risk: protecting the kidney // *Eur. Heart J. Suppl.* 2009. Vol. 11. Suppl. F P. F39–F46.
36. Ekinci E.I., Thomas G., Thomas D. et al. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1398–1403.
37. Pan G., Zhou X., Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and metaanalysis // *Cardiovasc. Ther.* 2014. Vol. 32. № 4. P. 184–188.
38. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 17. № 1. P. 34–43.
39. Fogari R., Zoppi A., Maffioli P. et al. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size // *Clin. Cardiol.* 2012. Vol. 35. № 6. P. 359–364.
40. Du H., Fan J., Ling Z. et al. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *Hypertension.* 2013. Vol. 61. № 4. P. 786–792.

Prolonged Use Sartans in Ambulatory Practice: Telmisartan and Its Advantages in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases

M.D. Smirnova, MD, PhD, T.V. Fofanova, MD, PhD

National Medical Research Center of Cardiology

Contact person: Mariya D. Smirnova, naliya1@yandex.ru

The features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin II receptor blocker (ARB) telmisartan, due to which it has a number of pre-properties compared with other drugs of the angiotensin II receptor blocker group and representatives of other classes of antihypertensive drugs. Comparative evaluation of the antihypertensive effectiveness of ARBs. Special attention is paid to the long half-life of telmisartan, which keeps its effect significant more than 24 hours, which is especially important for the control of blood pressure in the early morning hours. Pleiotropic effects of the drug, clinical situations when it is the drug of choice are also considered. The data on the protective effect of the drug on the state of target organs in arterial hypertension, the possibility of reducing the risk of cardiovascular complications. The advantages of telmisartan in terms of increasing adherence to antihypertensive therapy with long-term administration are considered.

Key word: telmisartan, arterial hypertension, adherence, pleiotropic effect

ТЕЛСАРТАН АМ

телмисартан 40/80 мг + амлодипин 5/10 мг

УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ

ПЕРВАЯ ДОСТУПНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ТЕЛМИСАРТАНА И АМЛОДИПИНА В РОССИИ^{4,5}



 **МОЩНАЯ ЗАЩИТА* ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹**

* обусловленная эффектами телмисартана по данным исследования ONTARGET

 **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ^{2,3}**

 **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АГ**



1. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events N Engl J Med 2008;358:1547–1559 2. Benson S.C. et al. Hypertension 2004;43:993–1002 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕЛСАРТАН® АМ. ЛП-004550 4. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения 20.06.2018 5. <http://pharmindex.ru> дата обращения 20.06.2018

Регистрационное удостоверение № ЛП-004550. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Dr.Reddy's 



Возможности повышения низкой приверженности терапии статинами

Г.А. Сильвестрова, к.м.н., Т.В. Фофанова, д.м.н., З.Н. Бланкова, к.м.н.,
Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Галина Александровна Сильвестрова, 6030497@mail.ru

Для цитирования: Сильвестрова Г.А., Фофанова Т.В., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т. Возможности повышения низкой приверженности терапии статинами // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 20. С. 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-36-42

Несмотря на успехи первичной и вторичной профилактики, сердечно-сосудистые заболевания как в России, так и за рубежом по-прежнему занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности. Одна из причин – низкая приверженность назначенному лечению. На приверженность терапии влияют сложность схемы, длительность курса и частота последующих контактов с врачом. Упрощение режима приема терапии, использование фиксированных комбинаций, содержащих эффективные и безопасные гипотензивные и липидснижающие препараты, – ключ к повышению комплаенса.

Ключевые слова: приверженность терапии, фиксированные комбинации, розувастатин

Основная задача, которая сегодня стоит перед медицинским сообществом, – не только добиться максимально долгой продолжительности жизни, но и сделать эту долгую жизнь максимально качественной.

В 2018 г. в России была опубликована Стратегия развития здравоохранения до 2025 г. Среди ожидаемых от ее реализации результатов – увеличение продолжительности жизни до 78,5 года (сейчас около 73 лет), снижение смертности граждан трудоспособного возраста до 340 случаев на 100 тыс. человек (сейчас 514,4 случая на 100 тыс. человек) и смертности от новообразований до 183,5 случая на 100 тыс. населения [1].

В Европе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ежегодно приводят к смерти свыше 4 млн человек [2]. В Российской Федерации ССЗ по-прежнему занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости

и смертности среди всех причин. ССЗ обусловлена почти половина (47%) летальных исходов [3, 4].

Несмотря на совершенствование подходов к лечению и профилактике, ССЗ остаются основной причиной инвалидности среди пациентов старшей возрастной группы. Поскольку все больше пациентов выживают после первого сердечно-сосудистого события, на первый план выходит вторичная профилактика ССЗ.

Возможности профилактики определяются как совокупный набор действий, направленных на изменение образа жизни (поддержание нормального индекса массы тела, регулярная физическая активность, отказ от курения) и контроль факторов риска ССЗ – артериальной гипертонии (АГ) и дислипидемии.

Стратегия контроля АГ и уровня липидов крови направлена на достижение главных целей терапии:

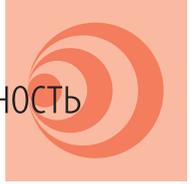
снижение риска возможных осложнений инсульта, инфаркта миокарда и увеличение продолжительности жизни [5].

Доказано, что повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – один из самых важных факторов сердечно-сосудистого риска [6, 7].

Активное внедрение в практику ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) началось после 1994 г., когда на научных сессиях Американской ассоциации сердца впервые прозвучали результаты скандинавского исследования 4S. В 1994–2011 гг. множество рандомизированных исследований было посвящено оценке эффективности и безопасности статинов в монотерапии. Результаты этих исследований подтвердили липидную гипотезу атеросклероза и прямую зависимость между снижением сердечно-сосудистого риска и снижением уровня ХС ЛПНП [8].

В российских национальных рекомендациях, равно как в европейских и американских, ведущая роль отводится статинам как препаратам, снижающим уровень ХС ЛПНП и существенно влияющим на уменьшение смертности от ССЗ [9]. Последние два десятилетия целевые уровни ХС ЛПНП для больных ишемической болезнью сердца (ИБС), закрепленные в международных и российских рекомендациях, демонстрируют постепенное снижение [4–9].

Один из наиболее активно применяемых в российской кли-



нической практике статинов розувастатин благодаря выраженному гиполипидемическому эффекту снижает общий ХС, ХС ЛПНП и ХС-не-ЛПВП (липопротеинов высокой плотности).

Накоплены данные, позволяющие оценить эффективность различных доз розувастатина. Например, в исследовании STELLAR на фоне применения розувастатина 10–40 мг/сут уровень ХС ЛПНП снизился до целевого уровня у 82–89% пациентов, согласно третьему докладу (АТР III) экспертов Национальной образовательной программы по холестерину в США (National Cholesterol Education Program, NCEP) [10].

В крупных исследованиях METEOR и ASTEROID продемонстрирована эффективность розувастатина в отношении атеросклероза. Показано, что длительная терапия розувастатином тормозит развитие или вызывает регресс атеросклероза [11, 12]. Помимо способности снижать уровень липидов плазмы статины обладают рядом дополнительных нелипидных эффектов (включая противовоспалительный), получивших название плейотропных. Благодаря этим свойствам статины эффективны в первичной и вторичной профилактике ССЗ [13].

В литературе последних лет уточнены механизмы подобных эффектов (например, роль генетически обусловленных полиморфизмов), выраженность нежелательных явлений при особых состояниях (в частности, у больных сахарным диабетом, хронической болезнью почек), значение возрастного фактора, различия в эффективности терапии в зависимости от расовых особенностей [14].

Тем не менее, несмотря на все рекомендации, статины остаются одними из самых «стигматизированных» препаратов в кардиологии: как пациенты, так и врачи склонны обвинять статины в развитии сахарного диабета, онкопатологии, поражении почек, печени, токсическом поражении мышц. При этом лечение розувастатином характеризуется низкой частотой тяжелой миопатии, рабдомиолиза и почечной недостаточности. Новые случаи миопатии и рабдомиолиза, по данным длительных

клинических исследований, составляют менее 0,1 и 0,01% соответственно [15].

Протеинурия, которая иногда отмечается на фоне терапии розувастатином, скорее всего вызвана ингибированием реабсорбции белков в канальцевом аппарате почек. В масштабных клинических исследованиях не зафиксирован рост онкопатологии на фоне приема статинов по сравнению с плацебо [16]. Кроме того, не установлено отрицательного влияния статинов на развитие катаракты и деменции. Прогрессирование печеночной недостаточности на фоне статинов отмечается крайне редко: увеличение уровня трансаминаз более чем в три раза выше нормы встречается у 1,1% больных, принимающих розувастатин, против 0,5% пациентов, получающих плацебо [17].

Единственный не опровергнутый побочный эффект статинов, в том числе розувастатина, – потенциальное увеличение новых зарегистрированных случаев сахарного диабета, повышение уровня гликированного гемоглобина, особенно у пожилых пациентов и лиц с воспалительными заболеваниями. У больных, которые получали статины и у которых развился сахарный диабет, часто до начала терапии статинами имели место нарушенная толерантность к углеводам, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

Метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований с участием 91 140 пациентов [18] показал небольшое, но статистически значимое увеличение относительного риска развития сахарного диабета 2-го типа на 9%.

Для оценки возможного соотношения «риск – польза» был проведен метаанализ Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators [19], согласно которому польза от гиполипидемического действия статинов в виде снижения ХС ЛПНП была несравнимо выше, поскольку снижение концентрации липидов на 1 ммоль/л предотвращало 5,4 сердечно-сосудистого осложнения. Следует отметить, что эти данные были получены в большой выборке включенных в различные исследо-

вания пациентов, принимавших статины.

Несмотря на убедительные данные метаанализов и согласованные рекомендации, пациенты не торопятся принимать статины, даже если их прием жизненно необходим. Одна из причин в том, что, образно говоря, «холестерин не болит». Иными словами, повышение холестерина остается бессимптомным, а значит, его снижение необязательно.

Согласно результатам исследования EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice) [20], только 49,8% российских пациентов в отсутствие ССЗ получают гиполипидемическую терапию. Это значительно ниже среднего показателя в европейской популяции (74,4%).

Приходится констатировать, что даже в случае, когда статины назначены врачом и пациенты строго следуют назначению, далеко не всем из них удастся достичь целевых значений ХС ЛПНП, необходимых для снижения сердечно-сосудистого риска.

Проблема недостижения целевых уровней на терапии – тема многочисленных дискуссий как в России, так и за рубежом. Этот вопрос постепенно вытесняет традиционную проблему неназначения необходимой терапии. Например, по данным российского регистра ПРОФИЛЬ, целевые значения ХС ЛПНП – основного показателя эффективности гиполипидемической терапии были достигнуты немногим более чем у 1/4 больных [21]. Только у 21% пациентов с ИБС, получавших гиполипидемическую терапию, в исследовании EUROASPIRE I (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events I) и у 49% пациентов в исследовании EUROASPIRE II были достигнуты целевые уровни общего ХС [22].

Таким образом, на первый план выходит проблема приверженности терапии. По определению Всемирной организации здравоохранения, приверженность терапии – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, в частности предполагающее прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни [23].



Как известно, высокая приверженность лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов с хроническими заболеваниями [24]. Как ни парадоксально, в среднем только около 50% пациентов с хроническими заболеваниями следуют предписаниям врача [25].

При длительном лечении и наблюдении за пациентами с хроническими заболеваниями, а также в случаях первичной профилактики доказано влияние высокой приверженности лечению на «конечные точки». Например, в отличие от низкой высокая приверженность антигипертензивному лечению ассоциирована с 38%-ным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [26].

К сожалению, около половины пациентов (54%), недавно начавших терапию статинами с целью коррекции гиперхолестеринемии, прекращают их прием на срок, превышающий 90 дней. 39% пациентов, госпитализированных по поводу обострения ИБС, прекращают принимать статины через год [27]. В исследовании с участием 34 501 пациента в возрасте 65 лет и старше график снижения приема препаратов достигал максимума в первые шесть месяцев лечения. Только 26% больных, начавших лечение статинами для снижения риска коронарной болезни сердца, спустя пять лет придерживались установленного графика приема препарата [28].

Согласно результатам крупного многоцентрового наблюдательного исследования SERPHEUS (централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России), в рутинной клинической практике целевых показателей ХС ЛПНП достигают менее 50% пациентов [29].

Вопрос повышения приверженности терапии затрагивает непосредственно пациента, который выполняет (или не выполняет) назначения врача, врача, назначающего лечение и контролирующего его выполнение, а также организацию системы здравоохранения и общество в целом. Не существует абсолютно приверженных или не приверженных терапии пациентов.

Лечение больных хроническими заболеваниями – процесс длительный, исчисляемый годами. За это время нередко меняется не только отношение к режиму терапии, но и образ жизни пациента. В разные периоды жизни приверженность лечению у одного и того же пациента меняется. Сознательное несоблюдение лечебных рекомендаций встречается значительно реже, чем случайное, обусловленное пропуском приема отдельных доз [30].

Пропуск приема препарата из-за забывчивости – неблагоприятный предиктор достижения целевых уровней ХС ЛПНП. В исследовании SERPHEUS [29] более половины (53,2%) пациентов заявили о пропуске приема препаратов один раз в месяц или реже. 11–21% пациентов пропускали прием препаратов чаще. Многие предикторы приверженности лечению типичны и применимы ко всем пациентам. Речь идет о сложности схемы, длительности курса и частоте последующих контактов с врачом. Чем сложнее назначенная схема лечения (количество таблеток и лекарственных препаратов, интервал между приемами), тем ниже приверженность пациента терапии. Упрощение режима лечения способствует повышению комплаенса [31]. Чем больше лекарственных средств назначается пациенту, тем выше вероятность раннего прерывания их приема. В случае назначения сложной схемы приема препаратов крайне низка вероятность ее реального соблюдения. Принимаемые препараты помимо высокой эффективности должны характеризоваться хорошей переносимостью и удобным режимом дозирования. Если в результате проводимой терапии ухудшается качество жизни и отсутствует удовлетворенность терапией, польза от лечения существенно снижается. И наоборот: улучшение качества жизни мотивирует больных к длительному приему препаратов.

Один из способов повысить приверженность пациентов медикаментозной терапии – упростить ее режим, например назначать фиксированные комбинации или однократный прием.

В настоящее время используются лечебные стратегии и алгоритмы, направленные на упрощение режима приема препаратов. Например, приверженность улучшается, если назначено лекарственное средство, применяемое один раз в день. Имеются в виду препараты длительного действия или таблетки, в состав которых входит более одного препарата [32].

Международные руководства рекомендуют сочетанный прием аспирина, статина и антигипертензивных препаратов в случае диагностированных ССЗ [7]. Между тем показано, что в странах с высоким, средним и низким уровнем дохода только 44, 13 и 3% пациентов с диагностированными ССЗ соответственно принимают по крайней мере три из четырех рекомендованных превентивных препаратов (аспирин, статин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор ангиотензинового рецептора, другой антигипертензивный препарат) [33].

Одна таблетка, содержащая три агента (фиксированная комбинированная доза), способна решить проблему пропуска приема назначенной дозы.

Приверженность терапии обратно пропорциональна частоте приема препаратов в день. Количество доз, принимаемых в день, обратно пропорционально уровню приверженности лечению. При однократном приеме средний уровень приверженности достигает 80%, при четырехкратном он снижается до 50% [34].

Влияние одномоментного или последовательного применения комбинированной терапии (антигипертензивной и гиполипидемической) на приверженность лечению изучали в течение года в исследовании с участием 15 400 пациентов старше 65 лет. Больные были разделены на три группы. В первой группе (n = 7099) сначала назначали антигипертензивную терапию, затем гиполипидемическую. Во второй (n = 3229) антигипертензивной терапии предшествовала гиполипидемическая. В третьей группе (n = 5072) антигипертензивные и гиполипидемические препараты назначались одновременно. При-



верженность оценивали через три, шесть и 12 месяцев. Как показали результаты исследования, одновременное назначение антигипертензивных и гиполипидемических препаратов повышает приверженность лечению. Синхронное назначение такой терапии – важный предиктор приверженности [35].

Целесообразно использовать готовые комбинированные лекарственные формы: они существенно улучшают приверженность пациентов терапии и увеличивают частоту достижения целевых значений артериального давления (АД). Подтверждение тому – результаты многочисленных исследований [27].

Одно из таких исследований – программа ТРИУМВИРАТ. Целью программы было не только наблюдение пациентов в реальной клинической практике, но и оценка влияния комбинированной терапии лизиноприлом, амлодипином и розувастатином на уровни АД, липидов и сердечно-сосудистый риск у пациентов с ранее неконтролируемой АГ [36]. В исследование были включены 1165 пациентов с неконтролируемым АД в возрасте от 22 до 83 лет. У больных АГ в сочетании с ИБС предыдущая недостаточно эффективная антигипертензивная терапия была отменена, за исключением бета-блокаторов. Пациентам назначали фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла один раз в сутки утром в одном из дозовых режимов – 5/10, 5/20 или 10/20 мг и одновременно розувастатин в дозе, необходимой для достижения целевого уровня АД. Схема применения других препаратов (ацетилсалициловая кислота, сахароснижающие, антикоагулянты), которые пациенты принимали до включения в наблюдение, осталась неизменной. Через три месяца на фоне индивидуально подобранной терапии фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла целевого значения систолического АД (< 140 мм рт. ст.) достигли 80,4% пациентов, диастолического (< 90 мм рт. ст.) – 83% пациентов с ранее неконтролируемой АГ. Подавляющее большинство пациентов (99,8%) на момент включения в программу не принимали

статинов, хотя 21% больных относились к группе низкого и среднего риска, 79% – к группе высокого и очень высокого риска. После трехмесячной терапии розувастатином в дозе 5 мг уровень ХС ЛПНП снизился на 32%, в дозе 10 мг/сут – на 38%, в дозе 20 мг/сут – на 50%, в дозе 40 мг/сут – на 52%.

Помимо оценки уровней АД и ХС ЛПНП протокол исследования включал оценку приверженности терапии с использованием опросника Мориски – Грина. По итогам трехмесячного периода наблюдения число приверженных лечению пациентов увеличилось до 64% (исходно 31%), не приверженных лечению снизилось до 14% (исходно 54%).

Программа ТРИУМВИРАТ предполагала использование фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина и дополнительно розувастатина. Вместе с тем применение таблетки, в состав которой входят все три препарата, имеет неоспоримое преимущество. В этом аспекте уникальным считается препарат, в состав которого входят два гипотензивных средства и одно гиполипидемическое. Препарат Эквамер® (компания «Гедеон Рихтер») представляет собой фиксированную комбинацию амлодипина, лизиноприла и розувастатина. Прием капсулы, содержащей два антигипертензивных и один гиполипидемический препарат, один раз в день способствует увеличению приверженности пациентов гиполипидемической терапии. Различные дозировки препарата Эквамер® (5/10/10 мг, 5/10/20 мг, 10/20/10 мг, 10/20/20 мг) позволяют врачу подобрать оптимальный для конкретного пациента режим. У пациента, принимающего препарат, снижается не только уровень давления, но и содержание холестерина. Важно, что в фиксированной комбинации Эквамер® объединены препараты, характеризующиеся солидной доказательной базой в отношении не только антигипертензивного и липидснижающего эффектов, но и органопротективных свойств. В конечном итоге на фоне приема препарата существенно снижается сердечно-сосудистый риск.

На базе консультативно-диагностического отделения Национального

медицинского исследовательского центра кардиологии было проведено исследование АлРОЗА, посвященное оценке эффективности перевода пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений с обычной терапии на фиксированную комбинацию амлодипина, лизиноприла и розувастатина (Экквамер®), а также оценке влияния препарата Экквамер® на эластические свойства артерий [37].

Основная задача исследования сводилась к оценке возможности дополнительного снижения общего риска коронарных событий у пациентов с умеренным атеросклеротическим поражением сонных артерий при переводе с любой исходной терапии на терапию фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла, розувастатина. Кроме того, исследователи анализировали влияние исходной антигипертензивной терапии на эффективность подобного перевода с точки зрения динамики центрального и периферического АД, показателей липидного обмена, жесткости сосудистой стенки и уровня риска коронарных событий, определенного традиционным способом – по Фрамингемской шкале. В исследование были включены больные, у которых риск коронарных событий по этой шкале был самым низким (< 10 баллов). Однако наличие у пациентов атеросклеротического стенозирования сонных артерий < 50% автоматически переводило их в категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании участвовали 120 пациентов обоего пола старше 40 лет с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, обусловленным наличием атеросклеротической бляшки в просвете брахиоцефальных артерий с гемодинамически незначимым стенозом (< 50%), по данным ультразвуковой доплерографии, и без ИБС. При этом исходные уровни АД и ХС ЛПНП не являлись критерием отбора пациентов. Больных наблюдали в течение одного года. За этот период было выполнено четыре визита: скрининговый, через один, шесть и 12 месяцев с момента перевода больных с обычной терапии



на терапию фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла, розувастатина (препарат Эквамер®, «Гедеон Рихтер») в дозах 5/10/10 мг (43% больных) или 5/10/20 мг (57% больных) по усмотрению врача. Помимо контроля АД и уровня ХС ЛПНП всем больным исходно и спустя 12 месяцев проводилась аппланационная тонометрия для определения параметров центрального давления, а также измерение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СПВкф). Средний уровень риска развития событий, связанных с ИБС, оценивали по Фрамингемской шкале.

Из 120 пациентов завершили исследование 113, семеро выбыли из-за развития нежелательных явлений: у четверых наблюдались отеки нижних конечностей, у двоих – сухой кашель, у одного – мышечная боль. Спустя 12 месяцев после перевода пациентов на терапию исследуемой фиксированной комбинацией целевого уровня АД достигли 100% пациентов, целевого уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л – 88,5% больных. На фоне проводимой терапии улучшились параметры артериальной жесткости. Число больных с целевым уровнем СПВкф < 10 м/с возросло с 33 до 67%. Из 76 больных с исходной СПВкф > 10 м/с к концу исследования с повышенной жесткостью остался лишь 41 больной, у 35 (46%) пациентов улучшились эластические свойства артерий.

Средний уровень риска коронарных событий по Фрамингемской шкале снизился почти в два раза – с исходного 8,3 балла до 4,4 балла спустя 12 месяцев ($p < 0,01$). Существенное снижение риска коронарных событий стало следствием улучшения не только показателей АД, но и уровня липидного профиля: снижение содержания ХС ЛПНП достигло 45–50%, общего ХС – 31–35%. Уменьшение уровня ХС ЛПНП к концу исследования на фоне приема фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина составило в среднем 48% и было дозозависимым (снижение на 50 и 47% на фоне приема 20 и 10 мг розувастатина соответственно). Число больных,

достигших целевого уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, в группах розувастатина 10 и 20 мг составило 96 и 86% соответственно.

Следует отметить, что в научных исследованиях не используется оценка динамики риска коронарных событий в соответствии с изменением баллов по Фрамингемской шкале. Тем не менее в реальной клинической практике это может быть полезным для повышения приверженности больных терапии. В отличие от программы ТРИУМВИРАТ в данное исследование исходно включались больные, уже практически достигшие целевых значений АД (среднее АД составляло 127/79 мм рт. ст. в исходной точке, до перевода на фиксированную комбинацию) и уровня АД 123/75 мм рт. ст. спустя 12 месяцев применения фиксированной комбинации. Двукратное снижение среднего балла по Фрамингемской шкале у больных обеспечивалось главным образом не снижением АД, а значительным уменьшением уровня ХС. Снижение АД до более низкого уровня не сопровождалось клинически негативными проявлениями и не было причиной отказа от терапии фиксированной комбинацией ни в одном случае. Принимая во внимание рекомендации по АГ Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца 2017 г. [38], можно констатировать, что дополнительное снижение АД у пациентов носило скорее позитивный прогностический характер. Гарантом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при переводе больных на фиксированную комбинацию амлодипина, лизиноприла и розувастатина стала положительная динамика показателей центрального АД и жесткости сосудистой стенки.

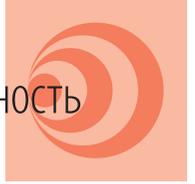
Не менее важной задачей данного исследования было определение эффективности изучаемого комбинированного препарата при переводе на него с исходной антигипертензивной терапии пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, нуждавшихся в постоянном приеме статинов для улучшения прогноза и снижения риска

таких осложнений. Дело в том, что в реальной практике большинство больных кардиологического профиля уже принимают какую-либо антигипертензивную терапию, чаще без сопутствующей статино-терапии. Так, в исследовании лишь четверо из 113 больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений не получали гипотензивного лечения. Подавляющее большинство больных (96,5%) уже находилось на достаточно эффективной моно- или комбинированной гипотензивной терапии и демонстрировали целевые значения АД.

Основным результатом исследования стала положительная динамика показателей липидного спектра, которая прослеживалась во всех подгруппах исходно разной гипотензивной терапии и, очевидно, была связана с наличием розувастатина. Ключевая роль розувастатина как основного фактора улучшения прогноза больных с умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений показана в крупном многоцентровом исследовании HOPE-3. Вклад розувастатина (в составе комплекса полипилл) в улучшение прогноза был максимальным и особенно ярко проявился в подгруппе пациентов с нормальным/умеренно повышенным АД [39].

Из других способов, позволяющих повысить приверженность терапии, следует отметить создание специальной упаковки. Речь, в частности, идет о распределении каждой таблетки антигипертензивного препарата в одну ячейку. Распределение таблеток в специальные одноразовые блистеры, использование больших упаковок значительно повышают приверженность терапии, позволяя пациентам длительное время не вспоминать о пополнении запасов лекарственных средств.

Решить проблему «забывчивости» помогают различные технические методы напоминания о приеме лекарственных средств. Пациент может вести дневник самоконтроля приема препаратов, прикреплять в надлежащих местах стикеры-напоминания, а может использовать будильник-напоминание или современные таблетницы, оснащенные звуковыми сигналами. Повышению



приверженности терапии способствует применение блистеров с указанием дней недели.

Не следует забывать и о технических средствах, повышающих доступность врача. Так, консультация врача по телефону даже в рамках автоматизированного телефонного мониторинга, когда пациенты

контролировали уровень АД в домашних условиях и еженедельно связывались через компьютерную сеть с центром, способствовала повышению приверженности терапии на 17% среди пациентов группы вмешательства и на 11,7% среди пациентов контрольной группы ($p = 0,03$) [40].

Успешная профилактика позволяет сохранить здоровье на долгие годы и предотвращает развитие болезни. С этой точки зрения использование фиксированных комбинаций – основная составляющая повышения приверженности пациентов назначенному лечению. ☺

Литература

1. <http://static.government.ru/mediafileshJb4XgcAhafiBW27EyseBZmtCra0RH.pdf>. Опубликовано на сайте Министерства здравоохранения <https://mguu.ru/strategiya-razvitiya-zdravoohraneniya-rossijskoj-federatsii-do-2025-goda/>
2. *Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 39. P. 2999–3058.
3. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf.
4. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах // *Терапевтический архив.* 2013. Т. 85. № 1. С. 4–10.
5. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации // *Кардиологический вестник.* 2015. Т. 10. № 1. С. 3–30.
6. *Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 217. № 1. P. 3–46.
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012. Vol. 19. № 4. P. 585–667.
8. Сусеков А.В. Статины на экваторе десятилетий. 40 лет после исследования 4S // *Медицинский совет.* 2014. № 17. С. 60–65.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр (2012 г.) // https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf.
10. *Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.* STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92. № 2. P. 152–160.
11. *Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al.* METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 12. P. 1344–1353.
12. *Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.* ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 13. P. 1556–1565.
13. *Baygent C., Keech A., Kearney P.M. et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1267–1278.
14. Горнякова Н.Б., Сумароков А.Б., Прус Ю.А., Сергиенко И.В. Современная позиция розувастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017. № 3 (28). С. 46–55.
15. *McKeaney J.M.* Pharmacologic options for aggressive-low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefit versus risks // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 148. № 4A. P. 60E–66E.
16. *Browning D.R.L., Martin R.M.* Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 120. № 4. P. 833–843.
17. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины – старые мифы и новые факты // *PMЖ.* 2017. Т. 25. № 20. С. 1421–1428.
18. *Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9716. P. 735–742.
19. *Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: a meta-analysis of individual data from 27 randomized trials // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.
20. Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в европейских странах (по результатам исследования EURIKA) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012. Т. 11. № 1. С. 11–16.
21. Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013. Т. 9. № 7. С. 362–367.
22. *EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events.* Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events // *Lancet.* 2001. Vol. 357. № 9261. P. 995–1001.



23. World Health Organization. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva, 2003 // <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>.
24. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // *BMJ*. 2006. Vol. 333. № 7557. P. 15.
25. Stewart K., George J., Mc Namara K.P. et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPY trial) // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014. Vol. 39. № 5. P. 527–534.
26. Mazzaglia G., Ambrosioni E., Alacqua M. et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients // *Circulation*. 2009. Vol. 120. № 16. P. 1598–1605.
27. Фофанова Т.В. Приверженность к терапии и методы ее повышения у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2015.
28. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // *Кардиология*. 2014. Т. 54. № 10. С. 4–12.
29. Бойцов С.А., Хомицкая Ю.В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (SERPHEUS) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. Т. 12. № 4. С. 2–9.
30. Lowry K.P., Dudley T.K., Oddone E.Z., Bosworth H.B. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication // *Ann. Pharmacother.* 2005. Vol. 39. № 7–8. P. 1198–1203.
31. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? // Журнал «Сердечная недостаточность». 2011. Т. 12. № 4 (66). С. 238–243.
32. Elley C.R., Gupta A.K., Webster R. et al. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomised controlled trials // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 12. P. e52145.
33. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9798. P. 1231–12343.
34. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther.* 2001. Vol. 23. № 8. P. 1296–1310.
35. Szyndler A. Commentary to the articles: Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007; 370:804–5; Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B i wsp. 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; 370:829–40 // *Kardiol. Pol.* 2007. Vol. 65. № 12. P. 1527–1529.
36. Карнов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов // *Кардиология*. 2015. Т. 55. № 9. С. 10–15.
37. Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Самсонова Н.С. Эффект перевода пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском с обычной гипотензивной терапии на терапию тройной фиксированной комбинацией с РОЗувАстатином: исследование «АлРОЗА» // *Кардиология*. 2018. Т. 58. № S3. С. 46–54.
38. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. 2018. Vol. 138. № 17. P. e426–e483.
39. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 21. P. 2021–2031.
40. Friedman R.H., Kazis L.E., Jette A. et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control // *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. № 4. Pt. 1. P. 285–292.

Opportunities to Increase Low Adherence to Statin Therapy

G.A. Silvestrova, PhD, T.V. Fofanova, MD, PhD, Z.N. Blankova, PhD, F.T. Ageyev, MD, PhD, Prof.

National Medical Research Center of Cardiology

Contact person: Galina A. Silvestrova, 6030497@mail.ru

Despite all the successes of primary and secondary prevention, cardiovascular diseases in Europe and the Russian Federation still occupy one of the first places in the structure of the disease and mortality. One of the reasons for the failure of prevention is the patient's low commitment to the treatment prescribed by the doctor. The complexity of the regimen, the duration of the course and the frequency of follow-up contacts with the doctor significantly affect adherence to therapy. Simplification of the mode of administration of therapy, the use of fixed combinations containing effective and safe antihypertensives and lipid-lowering drugs is the key to increasing the patient's adherence to therapy.

Key words: patient's adherence, fixed drug combinations, rozuvastatin

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

**1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией^{1,2}



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

На правах рекламы

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

5 мг + 10 мг + 10 мг



5 мг + 10 мг + 20 мг



10 мг + 20 мг + 10 мг



10 мг + 20 мг + 20 мг



1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581–83.

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР



Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Диагностическая коронароангиография в амбулаторных условиях

А.Б. Басинкевич, к.м.н., Ю.В. Данилушкин, Ю.Г. Матчин, д.м.н.,
Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Арина Борисовна Басинкевич, abasinkevich@yandex.ru

Для цитирования: Басинкевич А.Б., Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г., Агеев Ф.Т. Диагностическая коронароангиография в амбулаторных условиях // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 20. С. 44–53.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-44-53

Благодаря прогрессу в области клинической науки и техники коронарная ангиография (КАГ) из процедуры высокого риска превратилась в безопасную. В настоящее время в мире используется амбулаторный подход к проведению этого вмешательства. Концепция подхода заключается в обеспечении полной безопасности для пациента с предоставлением максимального физического и эмоционального комфорта, сокращении срока пребывания в стационаре и реабилитации.

Безопасность амбулаторной КАГ зависит от ряда факторов: правильного отбора (скрининга) пациентов, опыта оператора, осуществляющего процедуру, метода выполнения вмешательства (трансрадиальный доступ) и адекватного мониторинга состояния пациента до и после процедуры. Многочисленные исследования были посвящены таким вопросам, как оптимизация отбора пациентов и обеспечение экономической выгоды процедуры. Критерии исключения пациентов для амбулаторной КАГ подробно описаны экспертами Американской коллегии кардиологов. Риск амбулаторной КАГ увеличивается у лиц старше 75 лет, пациентов с острым коронарным синдромом или тяжелым поражением коронарного русла (известным или предполагаемым), застойной сердечной недостаточностью. Успех амбулаторной КАГ зависит от выбранного оборудования и адекватного мониторинга состояния пациентов. Проведение процедуры через трансрадиальный доступ позволяет сократить период пребывания в стационаре за счет менее продолжительной процедуры, более быстрого и эффективного гемостаза и крайне низкой вероятности развития осложнений в месте пункции. Развитие амбулаторной КАГ направлено на снижение затрат, связанных с выполнением процедуры, и сокращение койко-мест в стационаре. Кроме того, эндоваскулярные вмешательства должны стать более доступными и удобными для большего числа пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: амбулаторные условия, коронарография, экономическая эффективность

Введение

Открытие рентгеновского излучения Вильгельмом Конрадом Рентгеном в 1895 г. положило начало разработкам технологий, позволивших проводить прижизненное рентгенографическое исследование анатомии сердца [1, 2]. Так, в Эберсвальдской хирургической клинике (Германия) в 1929 г. Вернер Форсман выполнил первую в мире катетеризацию правых отделов собственного сердца [3], а в начале 1950-х гг. была разработана и внедрена в практику диагностическая катетеризация левых отделов сердца [4]. Чуть позже, в конце 1950-х гг., в правые отделы сердца начали вводить рентгеноконтрастные вещества, что позволило изучить рентгеновскую анатомию правого и левого предсердия, правого желудочка, трикуспидального клапана и клапана легочной артерии в различных клинических ситуациях [5]. В диагностических целях катетеризацию сердца первыми выполнили Диксон Ричардс и Андре Курнан в 1958 г. Вместе с В. Форсманом они были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся катетеризации сердца и патологических изменений системы кровообращения» [6, 7]. На вручении Нобелевской премии 11 декабря 1956 г. А.Ф. Cournaud отметил, что «катетеризация сердца и сосудов... была ключом в замке, повернув ко-



торый, исследователи открыли дверь в новую эру понимания нормальной и патологической физиологии сердечно-сосудистой системы и сердечно-сосудистой хирургии».

Прошло 40 лет. К 1990 г. проведение диагностической коронарной ангиографии (КАГ) и коронарного стентирования стало рутинной процедурой в большинстве госпиталей Европы и США. За это время изменились не только техника выполнения процедуры, оборудование и контрастные вещества, но и стратегия проведения эндоваскулярных вмешательств (ЭВ) с подходами к госпитализации.

В 1990 г. С. J. Perine и соавт. [8], проанализировав организацию работы ангиографической лаборатории, констатировали: «Во многих больницах уже сейчас большинство пациентов обслуживается амбулаторно и не проводит ночь в госпитале после катетеризации сердца, и такая практика скорее всего в ближайшем десятилетии распространится на большинство учреждений». По сути, именно это и происходит сегодня в большинстве развитых стран. В Европейских странах в 30% случаев КАГ проводится амбулаторно с выпиской домой через три-четыре часа после исследования, а средняя продолжительность пребывания больных, получающих эндоваскулярное лечение в стационарах стран Евросоюза, Канады и США, составляет один-два дня.

В Российской Федерации проблема оптимизации диагностики и лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) крайне актуальна. Следует отметить, что в России в 2011–2017 гг. наблюдалась положительная динамика роста как количества ежегодно выполняемых КАГ (с 188 782 до 402 645), так и числа центров, в которых она проводилась (с 170 до 290). Тем не менее потребность в проведении КАГ остается высокой [9]. КАГ не всегда доступна в силу ряда организационных и финансовых сложностей.

Каковы же основные причины высокой потребности в проведении данной процедуры? Прежде всего следует отметить длительные листы ожидания госпитализации в специализированные учреждения на фоне недостаточно эффективного использования имеющегося рентгенэндоваскулярного оборудования и специализированных коек, а также отсутствие современных рентгенэндоваскулярных установок в ряде лечебных учреждений, в которых предусмотрены кардиологические отделения. Кроме того, КАГ предполагает госпитализацию на срок от нескольких дней до недели. Продолжительный период обусловлен необходимостью проведения неинвазивного обследования на стационарном этапе и использованием бедренного доступа, требующего более длительного наблюдения после процедуры [10, 11].

Приоритетной задачей российского здравоохранения является увеличение количества диагностических исследований коронарных артерий с увеличением числа интервенционных вмешательств. Проведение КАГ в амбулаторных условиях, ставшее возможным благодаря внедрению в практику лучевого доступа и пересмотру стратегии ведения пациентов до и после ЭВ, призвано коренным образом изменить сложившуюся ситуацию и решить эту задачу.

Начало эры проведения амбулаторной КАГ. Феморальный доступ

Очевидно, проведение КАГ в амбулаторных условиях помимо уменьшения расходов увеличивает оборот койко-мест. Подобная процедура может быть проведена большему количеству пациентов. Кроме того, ее выполнение в амбулаторных условиях позволяет многим больным избежать нежелательной госпитализации.

Недостатком подобной стратегии может быть развитие осложнений как результат ранней

мобилизации, причем не только в период нахождения в стационаре, но и после выписки из него (в отсутствие медицинского надзора). Ранее госпитализация пациентов для проведения КАГ объяснялась методикой проведения исследования и необходимостью пункции бедренной артерии.

Первые упоминания в мировой медицинской практике амбулаторной КАГ появились в 1968 г., когда М. Judkins и соавт. сообщили о выполнении 240 КАГ (40% всех выполненных КАГ в госпитале за двухлетний период) в амбулаторных условиях [12]. Однако широкое распространение такой подход получил не сразу в силу потенциального высокого риска периферических осложнений, обусловленного использованием феморального артериального доступа [13]. Лишь в 1973 г. S. D. Clements и соавт. в кардиологическом институте штата Вирджиния провели первое крупное исследование, выполнив 3000 КАГ в амбулаторных условиях, что и положило начало активному развитию методики [14].

К. Davis и соавт. в крупном проспективном исследовании проанализировали осложнения после КАГ, проведенной у 7553 пациентов в амбулаторных условиях [15]. Несмотря на опасения, смертность оказалась крайне низкой – не выше 0,2%, а частота развития сосудистых осложнений – не более 0,7%.

Р. А. Mahrer и соавт. [16] при проведении амбулаторной КАГ у 308 пациентов использовали феморальный доступ. Уровень смертности не превысил 0,3%, а большие сосудистые осложнения составили 2,24%. В день проведения КАГ были выписаны 91% пациентов и лишь 6,8% оставлены в стационаре для дальнейшего наблюдения.

Позже зарубежный опыт проведения диагностической КАГ в амбулаторных условиях у тщательно отобранных пациентов еще раз продемонстрировал безопасность методики. В 1981–1983 гг.



на базе госпиталя St. Lukes (Техас, США) проводилось исследование безопасности амбулаторной КАГ (выписка через два часа после процедуры). 676 пациентам КАГ через бедренный доступ выполнена в амбулаторных условиях, 1106 пациентам контрольной группы – в условиях стационара. Вмешательство выполнено одними и теми же врачами. Стационарную группу составили пациенты с сердечной недостаточностью, IV функциональный класс (ФК) по NYHA, и пациенты, которые предпочли провести КАГ в условиях стационара. Пожилой возраст, подозрение на поражение ствола левой коронарной артерии или трехсосудистое поражение, недавно перенесенный инфаркт миокарда не рассматривались как противопоказания для проведения амбулаторной КАГ, но послужили поводом для разделения амбулаторных пациентов на группы с высоким и низким риском развития осложнений. Статистически значимой разницы в частоте больших и малых осложнений между амбулаторной и стационарной группами не выявлено. В амбулаторной группе поражение ствола левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение, фракция выброса левого желудочка < 30% не влияли на частоту осложнений. У 1106 пациентов из группы стационарной КАГ серьезные сердечно-сосудистые осложнения были зафиксированы в 0,4% случаев, периферические – в 1,4%. Процент периферических осложнений в группе амбулаторной КАГ был крайне низкий – 1%, серьезных сердечно-сосудистых осложнений не зарегистрировано. В целом по количеству осложнений статистической разницы в обеих группах не установлено. Как показали результаты исследования, проведение амбулаторной КАГ безопасно даже в группах пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, подобная процедура снижает финансовые затраты [17]: стоимость стационарной КАГ – 1050 долл. США,

амбулаторной – 774 долл. США. Экономия средств – 276 долл. США. Финансовый анализ продемонстрировал, что расходы на процедуру в группе амбулаторной КАГ на 26% меньше, чем в группе стационарной КАГ. В России КАГ в амбулаторных условиях начали проводить с 2004 г. Ю.Г. Матчин и его коллеги [18] в период 2004–2008 гг. провели КАГ амбулаторно 133 пациентам с хронической ИБС. В группу сравнения вошли 187 пациентов, которым КАГ выполнялась в стационарных условиях в рамках программы по краткосрочной госпитализации. Исследование оказалось успешным у 130 (98%) пациентов из группы амбулаторной КАГ. У троих (2%) пациентов в связи с безуспешной пункцией бедренной артерии процедура была завершена после перехода к альтернативному артериальному доступу: у двоих исследование проводилось после пункции левой лучевой артерии, у одного – с помощью бедренного доступа. Осложнений у этих больных не зафиксировано. В группе контроля исследование осуществлялось через бедренный доступ и было успешным у всех пациентов. При проведении КАГ в амбулаторных условиях серьезных осложнений не отмечалось. Оклюзия лучевой артерии на второй день после исследования наблюдалась у трех (2%) пациентов и не сопровождалась значимыми клиническими проявлениями. У двух (1,5%) пациентов во время пункции лучевой артерии отмечалась ваготоническая реакция в виде урежения частоты сердечных сокращений менее 45 уд/мин и гипотонии. Необходимости в госпитализации по поводу проведения исследования в амбулаторных условиях не возникло.

Трансрадиальный доступ – совершенствование методики проведения амбулаторной КАГ

С начала 1990-х гг. усовершенствование катетерных технологий и введение в клиническую

практику КАГ с использованием лучевого доступа [19] позволили выполнять диагностическую КАГ в амбулаторных условиях с минимальным количеством осложнений. Так, в 1989 г. L. Samreau и соавт. [19] впервые использовали лучевой артериальный доступ для проведения ЭВ. После внедрения метод получил широкое распространение в клинической практике, поскольку позволял проводить эффективный гемостаз ввиду поверхностного расположения лучевой артерии, в том числе на фоне приема антикоагулянтов. В результате наблюдалась очень низкая частота геморрагических и периферических осложнений, которая, по данным разных авторов, составляла 0–0,7% [20, 21]. Трансрадиальный доступ имеет преимущество и в силу анатомических особенностей лучевой артерии – отсутствия рядом с артерией крупных нервов и хорошей коллатерализации лучевой артерии из локтевой. Вследствие этого даже окклюзия лучевой артерии в большинстве случаев развивается бессимптомно и без ущерба для функции верхней конечности. Почти в 50% всех случаев окклюзии лучевой артерии может происходить спонтанная реканализация в течение месяца [22, 23].

Преимущества трансрадиального доступа в виде значительного уменьшения периферических осложнений и отсутствия необходимости в иммобилизации продемонстрированы в 1997 г. F. Kiemeneij и соавт. [24]. В первом рандомизированном исследовании ACCESS с участием 900 пациентов сравнивали бедренный, плечевой и лучевой доступы. Катетеризация коронарных артерий оказалась успешной в 93,0, 95,7 и 99,7% случаев соответственно ($p < 0,001$). Эффективность эндоваскулярного лечения через лучевой, плечевой и бедренный доступы также достоверно не отличалась – 91,7, 90,7 и 90,7% соответственно. Неблагоприятные события спус-



ты месяц отсутствовали у 88% пациентов группы радиального доступа, 87,7% – группы плечевого доступа и 90% – группы бедренного доступа ($p = 0,7$). В группе радиального доступа периферических осложнений не зафиксировано, в то время как в группах плечевого и бедренного доступа локальные сосудистые осложнения имели место в 2,3 и 2% случаев соответственно ($p = 0,035$). Частота возникновения главных неблагоприятных сердечных событий, в том числе летального исхода, инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования (АКШ) и повторного чрескожного вмешательства (ЧКВ), достоверно не отличалась: 6,7% после радиального доступа, 8,3% – после плечевого и 5,3% после бедренного доступа.

Ряд дальнейших крупных проспективных исследований показал преимущества трансрадиального доступа перед феморальным при проведении ЭВ, в том числе по частоте кровотечений (от 3,7 до 0% соответственно) [25–27]. S. Joly и соавт. [28] в исследовании RIVAL сравнили лучевой ($n = 3507$) и феморальный доступ ($n = 3514$) при проведении ЭВ при остром коронарном синдроме. Частота летальных исходов, инфаркта миокарда и инсульта в течение 30 дней после вмешательства достоверно

в обеих группах не различалась: 112 в группе радиального доступа и 114 – в группе феморального. У 42 пациентов с радиальным доступом имела место гематома, тогда как в группе с феморальным доступом она отмечалась в 106 случаях ($p < 0,0001$). Пульсирующая гематома лучевой артерии наблюдалась у семи пациентов против 23 пациентов с пульсирующими гематомами бедренной артерии ($p = 0,006$). Авторы пришли к выводу, что применение радиального доступа при ЭВ позволяет снизить количество осложнений в месте пункции.

Возможность ранней активизации пациента после КАГ, выполненной в амбулаторных условиях лучевым доступом, и практически полное отсутствие осложнений, требующих пребывания пациента в стационаре после исследования, сделали возможным и безопасным выполнение данной процедуры в амбулаторных условиях. Как известно, применение лучевого доступа не требует строгого постельного режима, пациент может ходить уже через 30–60 минут после завершения процедуры. Указанные особенности делают лучевой доступ оправданным в случае проведения КАГ в амбулаторных условиях [29–31].

Оценка безопасности проведения КАГ в амбулаторных условиях

Итак, в ряде исследований показано, что проведение амбулаторной КАГ безопасно и сопровождается незначительным числом осложнений [16, 17, 32–35]. Однако следует отметить, что безопасность амбулаторной коронарной ангиографии зависит от ряда факторов.

Тщательный отбор пациента – важнейшее условие, которое обеспечивает успешность и безопасность КАГ. Необходимо учитывать показания и противопоказания к проведению процедуры, осуществлять адекватный мониторинг состояния больного как во время, так и после выполнения КАГ. Особый контроль состояния пациента продиктован тем, что он покидает стены медицинского учреждения в день проведения инвазивной процедуры [34].

Впервые подробный перечень критериев включения и исключения представили С.Д. Рерине и соавт. [8]. Они распределяли пациентов на три класса в зависимости от риска развития побочных эффектов исходя из объективного статуса пациента. К третьему классу были причислены пациенты, которым проведение КАГ в амбулаторных условиях было противопоказано, к первому – те, которым показано проведение КАГ в амбулаторных условиях (таблица).

Критерии включения и исключения для проведения КАГ

| Класс | Критерии |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III | <ul style="list-style-type: none"> ■ Географическая удаленность (более часа езды) от лаборатории, а также невозможность адекватного наблюдения на протяжении последующих 24 часов ■ Вмешательство на сердце (ангиопластика, вальвулопластика) ■ Невозможность проведения катетеризации сердца по другим причинам (например, лихорадка, активная стадия инфекции, выраженная анемия и электролитные нарушения, патология свертывающей системы крови, неконтролируемая гипертония, дигиталисная интоксикация) ■ Эпизоды транзиторной ишемии головного мозга или недавно перенесенный инсульт (менее месяца) ■ Выраженная легочная гипертензия ■ Выраженный атеросклероз периферических артерий ■ Данные неинвазивного тестирования, дающие основания предполагать, что выявленная ишемия может быть связана с высоким риском неблагоприятных исходов |
| II | <ul style="list-style-type: none"> ■ Аллергические реакции на контраст по данным анамнеза ■ Возраст старше 75 лет ■ Ожирение III–IV степени ■ Выраженное слабоумие или деменция ■ Частые желудочковые аритмии ■ Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 2 мг/дл) |
| I | Показано проведение КАГ в амбулаторных условиях |



В 2001 г. T. Bashore и соавт. конкретизировали критерии исключения для проведения ЭВ в амбулаторных условиях [36]:

- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA;
- острый коронарный синдром;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда с признаками сохраняющейся ишемии;
- предположительно вовлечение ствола левой коронарной артерии или тяжелое многососудистое поражение;
- отек легких, даже предположительно вызванный ишемией;
- известное поражение ствола левой коронарной артерии;
- тяжелые клапанные поражения (в том числе аортальный стеноз, аортальная недостаточность) со снижением фракции выброса левого желудочка;
- высокий риск сосудистых осложнений;
- плохо контролируемая артериальная гипертония;
- невозможность адекватного наблюдения последующие 24 часа;
- деменция;
- хроническая болезнь почек с повышением уровня креатинина более 1,8 мг/дл;
- необходимость продолжения антикоагулянтной терапии;
- гематома большого размера или сосудистые осложнения.

После того как получена информация, что пациент подходит для амбулаторного проведения КАГ, врач определяет оптимальную технику доступа, оборудование, контраст и протокол наблюдения. Помимо адекватного мониторинга за состоянием пациента важен и постпроцедуральный уход: стандартные сроки постельного режима не превышают 30 минут.

Высокая квалификация оператора – одна из составляющих успеха при поведении КАГ [37]. Согласно рекомендациям АНА (American College of Cardiology – Американская коллегия кардиологов), оператор должен выполнять в год не менее 150 ЭВ, чтобы поддерживать квалификацию и гарантировать безопасность вмешательства [8].

Выбор оборудования – важный фактор безопасной ангиографии. Кровотечение и гематома места пункции были частыми осложнениями катетеризации, преимущественно в эру использования феморального доступа. Согласно данным R.A. Baum и соавт., для обеспечения стабильного гемостаза достаточно двух часов постельного режима после КАГ, проведенной феморальным доступом с применением катетеров диаметром 5 и 6 Fr, и четырех часов – с применением катетеров диаметром 7 Fr. При использовании катетеров диаметром 5 Fr пациентов выписывали домой в среднем через три часа после исследования [38].

В исследовании M.J. Kern и соавт. [39] применение катетеров малого диаметра (5 Fr) ассоциировалось с меньшей длительностью процедуры и более быстрым гемостазом по сравнению с использованием катетеров большего диаметра.

В исследовании G. Steffenino и соавт. [40] после катетеризации с использованием катетера 5 Fr было достаточно трехчасового наблюдения за пациентами. В исследовании R.R. Heuser [37] для достижения гемостаза адекватным признан двухчасовой период постельного режима после КАГ с использованием катетеров 5–6 Fr.

В настоящее время для проведения диагностической КАГ в большинстве случаев применяют лучевой доступ и катетеры диаметром 4–6 Fr.

Быстрый и адекватный анализ полученной в результате КАГ ангиограммы также влияет на безопасность процедуры. Если пациент при выписке имеет на руках результаты КАГ, в случае развития осложнений врач еще на догоспитальном этапе сможет выбрать оптимальную тактику ведения. Показано, чем раньше пациент получит результаты КАГ с рекомендациями по дальнейшему лечению, тем меньше будет частота повторных госпитализаций и быстрее эффективное

оказание медицинской помощи в случае развития осложнений [41].

J. Lee и его коллеги [42] проводили анкетированный опрос среди пациентов, которым накануне была выполнена КАГ, причем как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Результаты процедуры и дальнейшая тактика обсуждались с пациентами перед выпиской. В группе амбулаторных больных количество «очень довольных» проведенным исследованием было выше – 79%. В случае предстоящей процедуры 64% пациентов выбрали бы амбулаторные условия, 27% пациентов – стационарные.

A. Ziakas и соавт. [43] ретроспективно опросили 953 пациента, которым в период с 1998 по 2001 г. было проведено ЭВ в амбулаторном порядке радиальным доступом. При опросе учитывалось, насколько пациент был доволен процедурой, отмечались ли какие-либо осложнения в течение 30 дней после ЭВ (сердечно-сосудистые, повторные госпитализации и вмешательства). Все полученные данные сверялись с медицинской документацией. Удалось опросить 811 пациентов. 88,6% пациентов были довольны амбулаторным ЭВ, 11,4% – нет. Среди пациентов, у которых отсутствовали осложнения и повторная госпитализация в течение 30 дней после ЭВ, процент довольных процедурой был выше (90,9 против 74,3%, $p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что большинство пациентов, которым ЭВ проводилось радиальным доступом, предпочли бы амбулаторную методику.

Таким образом, преимущество амбулаторной КАГ перед госпитализацией в стационар очевидно.

Осложнения при проведении амбулаторной КАГ

Как и любой инвазивной процедуре, КАГ присущи некоторые неотъемлемые риски. Однако



частота осложнений, как правило, невысока. В настоящее время амбулаторный подход к проведению процедуры применяется во всем мире [11, 41, 44].

Обсуждая риск развития осложнений, необходимо понимать, к какой категории риска (высокого или низкого) относится пациент. Для определения критериев высокого риска развития побочных эффектов при выполнении амбулаторной КАГ в ряде исследований изучали статистические данные смертности [34, 37, 45]. К группе высокого риска были отнесены пациенты старше 75 лет и/или пациенты с III–IV ФК, острым коронарным синдромом, высоким функциональным классом стенокардии и лица с доказанным или предполагаемым многососудистым поражением коронарного русла. Наличие митрального или аортального стеноза средней степени тяжести также служило фактором, увеличивавшим риск процедуры [37]. Для выявления лиц с самым высоким риском нежелательных явлений, связанных с амбулаторной КАГ, W.P. Klinkе и соавт. [34] анализировали результаты проведения КАГ в Royal Alexandra Hospitals (Канада) за пятилетний период. Ученые изучили статистику смертности по результатам 3071 (83%) амбулаторного исследования (всего выполнено 3694 КАГ) за шесть лет. Главным условием отбора служила стабильность гемодинамических показателей. В день процедуры пациенты поступали в амбулаторную ангиографическую лабораторию, а после проведения процедуры переводились в палату интенсивного наблюдения и через два часа в отсутствие осложнений выписывались домой. В 34 (1,1%) случаях выявлены осложнения, включая четыре (0,13%) летальных исхода. При этом смертность, как и в ряде вышеперечисленных работ, соответствовала таковой среди больных с естественным течением ИБС [45]. 98,7% паци-

ентов, у которых осложнения отсутствовали, были выписаны домой в день проведения КАГ. Считается, что осложнения, возникшие в течение 24 часов после выполнения КАГ, связаны с проведением вмешательства. J.W. Kennedy и соавт. [46] проанализировали ангиографические и клинические данные 16 больных, умерших в течение 24 часов после КАГ. У всех пациентов имело место тяжелое поражение коронарного русла, у восьми пациентов – критический стеноз и поражение ствола левой коронарной артерии или эквивалентные изменения. Все летальные исходы зарегистрированы в первые десять часов после процедуры: 50% – в первый час после исследования, 19% – на 6–10-й час. Таким образом, при проведении диагностической КАГ в амбулаторных условиях осложнения возникают в первые часы после исследования и в принципе не требует длительного нахождения в стационаре.

Следует отметить, что сравнение частоты осложнений у пациентов, которым КАГ проведена амбулаторно или стационарно, сопряжено с определенными трудностями. Так, частота серьезных осложнений невысока, но для адекватной оценки необходима большая выборка. Согласно статистике, смертность при проведении катетеризации сердца не превышает 0,11–0,23% [47]. Если предварительно оценить ожидаемую смертность как 0,2%, тогда, чтобы выявить хотя бы 50%-ное увеличение смертности, потребуется исследование не менее 350 000 больных [1].

Обзор 20 исследований, проведенный J.S. Skinner и P.C. Adams [1], показал, что лишь 10% больных, рассмотренных исходно в качестве амбулаторных, имеют показания к продлению срока пребывания в стационаре. Серьезные сердечно-сосудистые осложнения при амбулаторной КАГ редки, большинство из них приходится на период наблюдения (сразу после процедуры).

Кроме того, как показывает практика, не всегда имеет место причинно-следственная связь между осложнениями и проведенным вмешательством, просто они совпадают с ним по времени. Подтверждение тому – исследование F.J. Hildner и соавт. [45]. Авторы изучили частоту осложнений, произошедших за 48 часов до и через 24 часа после запланированной КАГ, но впоследствии по тем или иным причинам отмененной, то есть не связанных с вмешательством. При этом общее количество осложнений составило 2,3% (в том числе 1,2% пришлось на внезапную сердечную смерть). Следует отметить, что в это исследование были включены все категории пациентов, которым планировалось проведение КАГ, а не только стабильные пациенты из группы низкого риска, которым КАГ могла быть выполнена в амбулаторных условиях. Таким образом, данные события не относились к осложнениям собственно КАГ, но по времени могли совпасть с ее проведением.

Итак, первые работы по выполнению КАГ в амбулаторных условиях продемонстрировали, что смертность и уровень осложнений одинаковы при амбулаторном и стационарном проведении процедуры [14, 15, 34, 41, 46–48]. Однако эти работы, проведенные в определенных госпиталях, не предполагали рандомизацию пациентов на группы. Это усложняло подбор сопоставимых групп пациентов и обобщение результатов исследования. Безусловно, пациенты – кандидаты для проведения амбулаторной КАГ исходно относятся к категории низкого риска. Очевидно, что и риск развития серьезных осложнений у таких пациентов изначально ниже. В большинстве исследований группу сравнения представляли пациенты, которым показано по меньшей мере 24-часовое наблюдение после процедуры. P. Block и соавт. [32] постара-



лись избежать этой ошибки и попытались определить риск, ассоциированный именно с амбулаторной процедурой. Они сравнивали частоту осложнений у пациентов, которым КАГ была выполнена амбулаторно ($n = 192$), и у пациентов из группы низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений ($n = 189$), которым КАГ по тем или иным причинам была проведена в условиях стационара. В обеих группах КАГ выполнялась бедренным доступом. В амбулаторной и стационарной группах отмечались следующие осложнения: гематома – 12 и 8,5%, онемение или слабость в конечностях – 0,5 и 1,6%, острый инфаркт миокарда – 1,6 и 0,5% соответственно. Ни одно из указанных различий не было статистически значимым. Общее количество больших осложнений у пациентов в амбулаторной группе было низким и соответствовало таковому в стационарной группе. Частота нелетального инфаркта миокарда была выше в группе амбулаторных пациентов. Однако разница не достигла статистической значимости. Летальных исходов и инсультов не зафиксировано ни в одной группе. У 23 (12%) пациентов амбулаторной группы отмечались осложнения КАГ, потребовавшие госпитализации в стационар. В обеих группах не установлено статистически значимой разницы в частоте повторной госпитализации в течение первой недели после проведения КАГ. Следует отметить, что из 12% пациентов группы амбулаторной КАГ, у которых развились осложнения, у 4,2% осложнения были напрямую связаны с проведением амбулаторной процедуры.

Как известно, к основным осложнениям при проведении КАГ относят смерть, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, асистолию, инсульт, транзиторные ишемические атаки,

реакцию на введение контраста, к периферическим – кровотечение из места пункции, пульсирующую гематому, артериовенозную фистулу, повреждение артерии доступа и окклюзию артерии доступа [43, 49–52]. Как уже отмечалось, выявление различий в частоте развития осложнений в месте пункции при проведении амбулаторной и стационарной КАГ осложняется необходимостью включения в исследование большого числа наблюдений.

Факторами, влияющими на частоту развития периферических осложнений, считаются диаметр и анатомические характеристики артерии доступа, размер используемого инструментария и навыки оператора. Применительно к феморальному доступу при использовании катетеров большего размера имеет место существенный рост частоты периферических осложнений [53, 54]. Так, по данным M. Uhlemann и соавт., при использовании интродьюсеров диаметром 5 Fr осложнения со стороны лучевой артерии зарегистрированы в 14,4% случаев, а при использовании интродьюсеров диаметром 6 Fr – в 33,1% ($p < 0,001$) [53]. Уменьшить количество периферических осложнений при проведении ЭВ можно за счет адекватного выбора оптимального оперативного доступа, строгого соблюдения техники пункции и катетеризации артерии доступа, введения во время процедуры оптимальных доз гепарина и вазодилаторов, а также использования инструментария меньшего диаметра [55].

Экономическая эффективность проведения диагностической КАГ трансрадиальным доступом в амбулаторных условиях

В настоящее время ведется активный поиск экономических стратегий диагностики и лечения в различных областях, включая кардиологию. Актуальность поиска таких стратегий при ИБС

определяется ее распространенностью и высокой стоимостью лечения, особенно при использовании высокотехнологичных методов – АКШ и ЧКВ со стентированием [56].

Возросший в последние годы интерес к проблемам клинико-экономической оценки эффективности разных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен появлением новых медицинских технологий и альтернативных методик, а также повышением стоимости медицинских услуг на фоне относительной ограниченности денежных средств, выделяемых на здравоохранение [57].

В условиях дефицитного финансирования системы здравоохранения самым сложным и затратным звеном является стационарная помощь пациентам с разными формами ИБС, требующая безусловной оптимизации [58]. Именно продолжительность госпитализации – один из ключевых факторов, определяющих расходы больницы, а значимый компонент сдерживания расходов – снижение срока пребывания в стационаре. Не случайно сокращение срока пребывания пациентов со стабильным течением ИБС в стационаре до и после проведения КАГ в сочетании с безопасностью метода выделяет его как приоритетное направление не только для конкретного учреждения, но и для системы здравоохранения в целом.

Итак, стратегия безопасного уменьшения продолжительности пребывания в стационаре у тщательно отобранной категории пациентов приводит к значительной экономии средств при проведении КАГ. Минимальное количество периферических осложнений при выполнении ЭВ лучевым доступом, сокращение срока госпитализации до нескольких часов способствуют значительному снижению стоимости процедуры [25, 59–60].

В исследовании T. Mann и соавт. при сравнении лучевого и бед-



ренного доступов для выполнения ЧКВ отмечалось 15%-ное снижение общей суммы затрат: 20 476 ± 811 против 23 389 ± 1180 долл. США соответственно ($p < 0,01$) [25].

В исследовании С. Соорег и соавт. общая стоимость вмешательства при лучевом доступе оказалась меньше на 14%: 2010 против 2299 долл. США соответственно [60].

Ю.Н. Беленков и соавт. оценивали стоимость амбулаторной коронарографии у 133 больных. В группу сравнения вошли 187 пациентов, которым КАГ проводилась в стационарных условиях в рамках программы по краткосрочной (три дня) госпитализации. Общая стоимость проведения КАГ в амбулаторных условиях составила 21 335 руб., что на 19% (5063 руб.) ниже стоимости КАГ в стационарных условиях (26 398 руб.). Эта разница была в основном обусловлена более низкими затратами по пребыванию пациента в клинике [61].

В исследовании J. Lee и соавт. [42] участвовали 986 пациентов. Из них 240 (24%) была выполнена КАГ амбулаторно, 279 (28%) –

стационарно. Общие расходы, связанные с катетеризацией, были разделены на маргинальные, которые могли варьироваться в зависимости от количества проведенных процедур (использование катетеров, контрастного вещества, реагентов для лаборатории), и постоянные, фиксированные расходы (например, стоимость оборудования). Фиксированные расходы интересовали авторов в меньшей степени, поскольку стоимость оборудования для проведения стационарной и амбулаторной КАГ была одинаковой. Собственно стоимость процедуры катетеризации не отличалась в группе амбулаторной и стационарной КАГ. Лабораторные исследования чаще требовались в группе стационарной КАГ, а расходы на полный пансион были значительно выше. Несмотря на то что разница в госпитальных расходах у стационарных и амбулаторных пациентов составила 580 долл., более строгий анализ продемонстрировал потенциальное уменьшение расходов на 38% указанной суммы, или на 218 долл. экономии на каждого пациента.

Заключение

Развитие амбулаторной КАГ и сокращение срока госпитализации продиктованы потребностью не только снижать затраты на выполнение процедур и разгружать койко-места, но и в большей степени сделать ЭВ более доступными и удобными для большего числа пациентов с ИБС. При этом важен тщательный отбор пациентов еще на этапе амбулаторного обследования. При наличии высокого риска осложнений КАГ целесообразно проводить в стационаре. Кроме того, сокращение срока лечения в стационаре должно основываться не на желании снизить расходы на лечение, а на глубоком убеждении, что выбранный подход абсолютно безопасен для пациента. Недостаточно изученная безопасность и эффективность КАГ, проводимой в амбулаторных условиях и российских социально-экономических реалиях, у различных категорий пациентов, отсутствие разработанных алгоритмов и схем ведения больных до и после ЭВ требуют дальнейших исследований в этом направлении. ☺

Литература

1. Skinner J.S., Adams P.C. Outpatient cardiac catheterization // *Int. J. Cardiol.* 1996. Vol. 53. № 3. P. 209–219.
2. Glasser O. Wilhelm Conrad Rontgen and the early history of the Roentgen rays. Springfield, 1934.
3. Forssmann W. Experiments on myself. Memoirs of a surgeon in Germany. New York, St. Martin's Press, 1974.
4. Zimmerman H.A., Scott R.W., Becker N.O. Catheterization of the left side of the heart in man // *Circulation.* 1950. Vol. 1. № 3. P. 357–359.
5. Sones F.M.Jr., Shirey E.K. Cine coronary arteriography // *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 1962. Vol. 31. P. 735–738.
6. Courmand A.F., Ranges H.S. Catheterization of the right auricle in men // *Proc. Soc. Exp. Med.* 1941. Vol. 46. P. 462.
7. Richards D.W. Cardiac output by the catheterization technique in various clinical conditions // *Fed. Proc.* 1945. Vol. 4. P. 215.
8. ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories. American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc Task Force on Cardiac Catheterization // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. Vol. 18. № 5. P. 1149–1182.
9. Алекан Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации, 2016, 2017 // *Эндоваскулярная хирургия.* 2018. Т. 5. № 2. С. 43.
10. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране // *Кардиологический вестник.* 2009. Т. 1. № 1. С. 5–10.
11. Agostoni P., Biondi-Zoccai G.G., de Benedictis M.L. et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. № 2. P. 349–356.
12. Judkins M.P. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography // *Radiol. Clin. North Am.* 1968. Vol. 6. № 3. P. 467–492.
13. Bourassa M.G., Noble J. Complication rate of coronary arteriography. A review of 5250 cases studied by a percutaneous femoral technique // *Circulation.* 1976. Vol. 53. № 1. P. 106–114.
14. Baird C.L.Jr. II. Ambulatory cardiac catheterization // *Va Med.* 1980. Vol. 107. № 9. P. 621–622.
15. Davis K., Kennedy J.W., Kemp H.G.Jr. et al. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS) // *Circulation.* 1979. Vol. 59. № 6. P. 1105–1112.



16. *Mahrer P.R., Eshoo N.* Outpatient cardiac catheterization and coronary angiography // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1981. Vol. 7. № 4. P. 355–360.
17. *Figihal S., Krajcer Z., Gonzales-Camid F. et al.* Safety of outpatient cardiac catheterization // *Chest.* 1985. Vol. 88. № 3. P. 349–351.
18. *Матчин Ю.Г., Басинкевич А.Б., Орлова Я.А. и др.* Безопасность и эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях // *Кардиологический вестник.* 2008. Т. 3. № 1 (15). С. 35–39.
19. *Campeau L.* Percutaneous radial artery approach for coronary angiography // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1989. Vol. 16. № 1. P. 3–7.
20. *Lotan C., Hasin Y., Mosseri M. et al.* Transradial approach for coronary angiography and angioplasty // *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 76. № 3. P. 164–167.
21. *Fajadet J., Brunel P., Jordan C. et al.* Transradial approach for interventional coronary procedures: analysis of complications // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 27. Abstr. 392A.
22. *Yokoyama N., Takeshita S., Ochiai M. et al.* Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2000. Vol. 49. № 4. P. 357–362.
23. *Aptecar E., Pernes J.M., Chabane-Chaouch M. et al.* Translunular versus transradial artery approach for coronary angioplasty: the PCVI-CUBA study // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2006. Vol. 67. № 5. P. 711–720.
24. *Kiemeneij F., Laarman G.J., Odekerken D. et al.* A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 29. № 6. P. 1269–1275.
25. *Mann T., Cowper P.A., Peterson E.D. et al.* Transradial coronary stenting: comparison with femoral access closed with an arterial suture device // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2000. Vol. 49. № 2. P. 150–156.
26. *Morice M.C., Dumas P., Lefèvre T. et al.* Systematic use of transradial approach or suture of the femoral artery after angioplasty: attempt at achieving zero access site complications // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2000. Vol. 51. № 4. P. 417–421.
27. *Louvard Y., Ludwig J., Lefèvre T. et al.* Transradial approach for coronary angioplasty in the setting of acute myocardial infarction: a dual-center registry // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2002. Vol. 55. № 2. P. 206–211.
28. *Joly S.S., Yusuf S., Cairns J. et al.* Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial // *Lancet.* 2011. Vol. 377. № 9775. P. 1409–1420.
29. *Dowling K., Todd D., Siskin G. et al.* Early ambulation after diagnostic angiography using 4-f catheters and sheaths: a feasibility study // *J. Endovasc. Ther.* 2002. Vol. 9. № 5. P. 618–621.
30. *Gall S., Tarique A., Natarajan A., Zaman A.* Rapid ambulation after coronary angiography via femoral artery access: a prospective study of 1,000 patients // *J. Invasive Cardiol.* 2006. Vol. 18. № 3. P. 106–108.
31. *Chatelain P., Arceo A., Rombaut E. et al.* New device for compression of the radial artery after diagnostic and interventional cardiac procedures // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1997. Vol. 40. № 3. P. 297–300.
32. *Block P.C., Ockene I., Goldberg R.J. et al.* A prospective randomized trial of outpatient versus inpatient cardiac catheterization // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319. № 19. P. 1251–1255.
33. *Clements S.D.Jr., Gatlin S.* Outpatient cardiac catheterization: a report of 3,000 cases // *Clin. Cardiol.* 1991. Vol. 14. № 6. P. 477–480.
34. *Klinke W.P., Kubac G., Talibi T., Lee S.J.* Safety of outpatient cardiac catheterizations // *Am. J. Cardiol.* 1985. Vol. 56. № 10. P. 639–641.
35. *Oldroyd K.G., Phadke K.V., Phillips R. et al.* Cardiac catheterisation by the Judkins technique as an outpatient procedure // *BMJ.* 1989. Vol. 298. № 6677. P. 875–876.
36. *Bashore T.M., Bates E.R., Berger P.B. et al.* American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. № 8. P. 2170–2214.
37. *Heuser R.R.* Outpatient coronary angiography: indications, safety, and complication rates // *Herz.* 1998. Vol. 23. № 1. P. 21–26.
38. *Baum R.A., Gannt D.S.* Safety of decreasing bedrest after coronary angiography // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1996. Vol. 39. № 3. P. 230–233.
39. *Kern M.J., Cohen M., Talley J.D. et al.* Early ambulation after 5 French diagnostic cardiac catheterization: results of a multicenter trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990. Vol. 15. № 7. P. 1475–1483.
40. *Steffenino G., Dellavalle A., Ribichini F. et al.* Ambulation three hours after elective cardiac catheterisation through the femoral artery // *Heart.* 1996. Vol. 75. № 5. P. 477–480.
41. *Fierens E.* Outpatient coronary arteriography // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1984. Vol. 10. № 1. P. 27–32.
42. *Lee J.C., Bengtson J.R., Lipscomb J. et al.* Feasibility and cost-saving potential of outpatient cardiac catheterization // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990. Vol. 15. № 2. P. 378–384.
43. *Ziakas A.A., Klinke B.P., Mildenerger C.R. et al.* Safety of same-day-discharge radial percutaneous coronary intervention: a retrospective study // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 146. № 4. P. 699–704.
44. *Mangin L., Bertrand O.F., De La Rochelière R. et al.* The translunular approach for coronary intervention: a safe alternative to transradial approach in selected patients // *J. Invasive Cardiol.* 2005. Vol. 17. № 2. P. 77–79.
45. *Hildner F.J., Javier R.P., Ramaswamy K., Samet P.* Pseudo complications of cardiac catheterization // *Chest.* 1973. Vol. 63. № 1. P. 15–17.
46. *Kennedy J.W., Baxley W.A., Bunnell I.L. et al.* Mortality related to cardiac catheterization and angiography // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1982. Vol. 8. № 4. P. 323–340.
47. *Noto T.Jr., Johnson L.W., Krone R. et al.* Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I) // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1991. Vol. 24. № 2. P. 75–83.
48. *Diethrich E.B., Kinard S.A., Pierce S.A., Koopot R.* Outpatient cardiac catheterization and arteriography: twenty-month



- experience at the Arizona Heart Institute // *Cardiovasc. Dis.* 1981. Vol. 8. № 2. P. 195–204.
49. Nagai S., Abe S., Sato T. et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach // *Am. J. Cardiol.* 1999. Vol. 83. № 2. P. 180–186.
 50. Stella P.R., Kiemeneij F., Laarman G.J. et al. Incidence and outcome of radial artery occlusion following transradial artery coronary angioplasty // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1997. Vol. 40. № 2. P. 156–158.
 51. Saito S., Miyake S., Hosokawa G. et al. Transradial coronary intervention in Japanese patients // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 1999. Vol. 46. № 1. P. 37–41.
 52. Spaulding C., Lefèvre T., Funck F. et al. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1996. Vol. 39. № 4. P. 365–370.
 53. Uhlemann M., Möbius-Winkler S., Mende M. et al. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 36–43.
 54. Saito S., Ikei H., Hosokawa G., Tanaka S. Influence of the ratio between radial artery inner diameter and sheath outer diameter on radial artery flow after transradial coronary intervention // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 1999. Vol. 46. № 2. P. 173–178.
 55. Dahm J.B., Vogelgesang D., Hummel A. et al. A randomized trial of 5 vs. 6 French transradial percutaneous coronary interventions // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2002. Vol. 57. № 2. P. 172–176.
 56. Maron D.J. Nonlipid primary and secondary prevention strategies for coronary heart disease // *Clin. Cardiol.* 1996. Vol. 19. № 5. P. 419–423.
 57. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии // *Кардиология.* 1997. Т. 37. № 9. С. 70–80.
 58. Шаповалова М.А., Корецкая Л.Р. Организация стационарной медицинской помощи в неврологической практике как медико-экономическая проблема // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011. № 2 (125). С. 183–186.
 59. Kahn K.L. The efficacy of ambulatory cardiac catheterization in the hospital and free-standing setting // *Am. Heart J.* 1986. Vol. 111. № 1. P. 152–167.
 60. Cooper C.J., El-Shiekh R.A., Cohen D.J. et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: a randomized comparison // *Am. Heart J.* 1999. Vol. 138. № 3. Pt. 1. P. 430–436.
 61. Беленков Ю.Н., Матчин Ю.Г., Кузьмина А.Е. и др. Клиническая и экономическая эффективность проведения диагностической коронароангиографии в амбулаторных условиях // *Кардиология.* 2008. Т. 48. № 3. С. 4–7.

Outpatient Coronary Angiography

A.B. Basinkevich, PhD, Yu.V. Danilushkin, Yu.G. Matchin, MD, PhD, F.T. Ageyev, MD, PhD, Prof.

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russian Federation

Contact person: Arina B. Basinkevich, abasinkevich@yandex.ru

Advances in clinical sciences and procedural technology have transformed coronary angiography from a risky procedure to one with an incredible safety profile. Nowadays, an outpatient approach to this intervention is adopted worldwide. The concept of this approach lies in performing safety for the patient, providing maximal physical and emotional comfort, reducing the time of patient hospital stay and time necessary for patient returning to his everyday activities. The safety of the outpatient coronary angiography is dependent upon a variety of factors: adequate screening of the patient, operator's experience, appropriate transradial access and adequate monitoring of the patient with pre- and post-procedural care.

Numerous studies have addressed the question of how to optimize patient selection and make the procedure economically profitable. The criteria for exclusion of patients for outpatient coronary angiography have been described at length by the American College of Cardiology. In general, the risk of cardiac catheterization is increased in those over the age of 75 years, in patients with acute, unstable or severe ischemic syndromes, and those with coronary artery disease that is known or suspected to be extensive are at greater potential risk as well. Outpatients generally have more stable disease and it is clear that careful equipment choices and adequate monitoring have contributed to the success of these important outpatient procedures. Moreover, the development of procedures via a transradial approach have contributed to the decreased length of hospital stay because of the advantage of effective compression hemostasis and because of the puncture site complications rarely occur.

Performing outpatient cardiac catheterization for low-risk patients (stable coronary symptoms, no active congestive heart failure, no significant arrhythmias, and no significant comorbid factors) may assume equivalent quality with hospital procedure, improve patient satisfaction and can reduce cost.

Key words: outpatient conditions, coronary angiography, economic efficiency

Дисбаланс электролитов и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Г.А. Барышникова, д.м.н., проф., С.А. Чорбинская, д.м.н., проф.,
И.И. Степанова, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Анатольевна Барышникова, bargalan@mail.ru

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Дисбаланс электролитов и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 20. С. 54–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-54-60

В статье рассматривается роль дефицита магния и калия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Описаны факторы риска развития и симптомы дефицита калия и магния. Приведены результаты исследований эффективности препаратов магния и калия, применяемых в кардиологической практике. Показано значение препаратов калия и магния в предупреждении прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, нарушений углеводного и липидного обмена. Продемонстрированы преимущества препаратов магния и калия аспарагината в целях устранения дефицита указанных катионов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, калий, магний, дефицит калия, дефицит магния, электролитный баланс, калия и магния аспарагинат, Панангин

Введение

В последние годы особая роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отводится нарушениям электролитного баланса, в частности баланса магния и калия [1, 2]. Калий – основной внутриклеточный катион. В норме в клетке содержится 150–160 ммоль/л калия, в плазме крови – 3,5–5,5 ммоль/л. Калий участвует в осуществлении биоэлектрической активности клеток, формировании клеточных потенциалов действия и поддержании нервно-мышечной возбудимости и проводимости. Второй по значимости внутриклеточный

катион – магний. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме, кофактором свыше 300 ферментов, участвующих в биохимических реакциях. Магний обеспечивает гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ), уменьшает разобщение окисления и фосфорилирования, регулирует поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, нормальное функционирование кардиомиоцита, включается в метаболизм углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и протеинов.

Магний относится к естественным физиологическим антагонистам кальция. Он уменьшает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулула и защищает клетки от перегрузки кальцием в условиях ишемии, снижает агрегационную способность тромбоцитов, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях [3, 4]. Дефицит Mg^{2+} ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, снижением активности лецитин-холестерол-аминотрансферазы и липопротеинлипазы, повышением активности ГМГ-КоА-редуктазы. Магний оказывает антиатерогенное действие [5, 6]. Появились данные о решающей роли магния в синтезе и метаболизме витамина D, дефицит которого рассматривается как самостоятельный фактор риска развития ССЗ [7].

Калий поступает в организм с пищей, магний – с пищей и водой, избыток калия и магния выводится с мочой. Суточная потребность в калии составляет 2500 мг. Потребность в магнии взрослого человека – 300–400 мг/сут (увеличивается в период роста, а также у лиц, занимающихся физическим трудом, спортсменов, беременных). Калий содержится в бананах, картофеле, сухофруктах, абрикосах,

Таблица 1. Продукты с высоким содержанием магния и калия

| Продукт | Содержание калия в 100 г (мг) | Удовлетворение суточной потребности в калии (%) | Содержание магния в 100 г (мг) | Удовлетворение суточной потребности в магнии (%) |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| Кунжут | 497 | 20 | 540 | 135 |
| Миндаль | 748 | 30 | 234 | 59 |
| Халва подсолнечная | 351 | 14 | 178 | 45 |
| Морская капуста | 970 | 39 | 170 | 43 |
| Шоколад горький | 715 | 25 | 133 | 33 |
| Шоколад молочный | 462 | 18 | 68 | 17 |
| Грецкий орех | 474 | 19 | 120 | 30 |
| Курага | 1717 | 69 | 105 | 26 |
| Чернослив | 864 | 35 | 102 | 26 |
| Грибы белые сушеные | 3937 | 157 | 102 | 26 |
| Шпинат (зелень) | 774 | 31 | 82 | 21 |

шпинате, брокколи, бобовых. Высоким содержанием калия и магния характеризуются курага, чернослив, орехи, горький шоколад, морская капуста (табл. 1). Однако усвояемость из пищевых продуктов не превышает 30–35%.

Гипокалиемия – стойкое снижение сывороточной концентрации калия менее 3,5 ммоль/л, гипомагниемия – снижение сывороточной концентрации магния менее 0,8 ммоль/л. Внутриклеточное содержание калия в норме составляет 150–160 ммоль/л, магния – 1,65–2,55 ммоль/л. Следует учитывать, что при нормальном содержании калия и магния в сыворотке крови может иметь место внутриклеточный дефицит указанных катионов.

Во многих регионах концентрация магния в питьевой воде и почве, равно как и в растительных продуктах, произрастающих в этих регионах, низкая. Ежедневное потребление магния значительно ниже рекомендуемого.

В индустриально развитых странах увеличивается число лиц с дефицитом магния [7, 8]. В США почти у 75% населения выявляется дефицит магния либо его уровень соответствует нижней границе нормы [9].

Причины дефицита калия и магния

К наиболее распространенным причинам развития дефицита калия и магния относятся:

- недостаточное поступление калия и магния в организм с пищей

(при нерациональном питании, дефиците в рационе продуктов, содержащих калий и магний) или нарушение всасывания (синдром мальабсорбции, хронический гастродуоденит, состояние после резекции кишечника);

- потери калия и магния при рвоте и хронической диарее (в кишечном секрете содержится большое количество калия), злоупотреблении сауной, злоупотреблении алкоголем, эндокринной патологии (сахарный диабет, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм);
- повышенное выведение калия и магния при неправильном применении диуретиков, первичном и вторичном гиперальдостеронизме, дефектах почечных канальцев (синдром Бартера, синдром Гительмана).

Проявления дефицита калия и магния

Разнообразие проявлений дефицита калия и магния обусловлено многочисленными функциями этих катионов в организме (табл. 2). Одно из самых частых проявлений дефицита калия – расстройство нейромышечной передачи (мышечная слабость, спазм мышц ног, парестезии, угасание сухожильных рефлексов) [10]. Гипокалиемия проявляется также расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение сократительной функции миокарда, дилатация полостей сердца, снижение артериального давления) [11]. Поражение гладкой мускулатуры приводит к парезу кишечника, рвоте, метеоризму, запору, атонии мочевого пузыря [12].

Хроническая гипокалиемия может проявляться дисфункцией цент-

Таблица 2. Симптомы дефицита калия и магния

| Дефицит калия | Дефицит магния |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Обменные нарушения в миокарде | Проявления дефицита калия |
| Снижение сократительной функции миокарда, изменения сердечного ритма | Колебания артериального давления |
| Мышечная слабость, тремор, спазмы, парестезии, угасание сухожильных рефлексов | Повышенная утомляемость, потеря аппетита, головокружение, головные боли |
| Эрозивный гастрит, язвенная болезнь, метеоризм, запор | Нарушение сна, затруднение пробуждения, ощущение недосыпа |
| Истощение адаптационных возможностей организма | Мышечные подергивания, тремор, судороги, вздрагивания, парестезии, субфебрилитет, озноб |
| Усталость и снижение работоспособности | Тошнота, сухость во рту, диспепсия, диарея/запор, метеоризм |

ральной и периферической нервной системы (легкие парестезии лица и конечностей, снижение болевой и тактильной чувствительности, мышечная слабость, тремор, гипергидроз).

Для гипомagneмии характерны повышенная утомляемость, раздражительность, хроническая усталость, депрессивные состояния, апатия, головокружение, снижение памяти и способности концентрироваться и удерживать внимание. К начальным признакам дефицита магния относятся выпадение волос, ломкость ногтей, кариес, метеочувствительность, нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения, тяжелое пробуждение даже после нормального по продолжительности сна).

Как для гипокалиемии, так и для гипомagneмии характерны колебание артериального давления (АД), появление нарушений ритма сердца, определенные изменения электрокардиограммы (уширение комплекса QRS, снижение сегмента ST, депрессия или инверсия зубца T, выраженный зубец U) [13, 14].

Исследования эффективности препаратов калия и магния

В исследовании SHEP установлена обратная статистически достоверная зависимость между уровнем

калия плазмы крови и частотой сердечно-сосудистых осложнений: при снижении уровня калия менее 3,5 ммоль/л на фоне терапии хлорталидоном возрастал риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистых событий (рисунок) [15]. Другими словами, при снижении уровня калия менее 3,5 ммоль/л на фоне длительной терапии тиазидными диуретиками нивелируется их положительное воздействие на прогноз. Следует отметить, что в первый год терапии хлорталидоном гипокалиемия выявлена у 7,2% больных. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что повышение потребления как калия, так и магния сопровождается снижением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшением течения сердечной недостаточности, уменьшением выраженности гипертензии левого желудочка, нарушений ритма, новых случаев сахарного диабета. Метаанализ ряда проспективных исследований показал, что дополнительное поступление 42 ммоль калия в день достоверно снижает относительный риск инсульта (на 21%; $p = 0,0007$) с тенденцией к более низкому риску коронарных событий (на 7%; $p = 0,03$) и ССЗ в целом (на 26%; $p = 0,0037$) [16].

В рандомизированном клиническом исследовании PREDIMED [17] участвовали 7216 больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (средний возраст – 67 лет). На момент включения в исследование у пациентов не было диагностированного ССЗ, но имелся высокий риск его развития (сахарный диабет 2-го типа, отягощенная наследственность по ССЗ, избыточный вес или ожирение, курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности). Все больные находились на средиземноморской диете. Участников исследования разделили три группы – три тертиля в зависимости от количества ежедневно потребляемого магния (у больных с наибольшим потреблением магния (тертиль 3) отмечалась и более высокая концентрация магния в плазме). Исследование продолжалось около пяти лет. Выявлена обратная связь между потреблением магния и частотой сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертностью, смертностью от рака и общей смертностью (табл. 3). По мнению исследователей, положительное влияние на исходы могли оказать отчетливое гипотензивное, гиполипидемическое и антиагрегантное действие магния, его способность улучшать функцию эндотелия и модулировать воспаление, снижать инсулинорезистентность. По данным метаанализа 19 исследований, при использовании препаратов калия АД снижалось в среднем на 5,9/3,4 мм рт. ст. [18]. В рекомендациях по диагностике, оценке риска, профилактике и лечению артериальной гипертензии Канады (пересмотр 2016 г.) подчеркивается необходимость увеличивать потребление калия с целью снижения АД (у пациентов без высокого риска развития гиперкалиемии) [19]. Гипотензивное действие калия обеспечивается:

- ✓ повышенный натрийурез;
- ✓ изменение чувствительности барорецепторов;
- ✓ снижение чувствительности к катехоламинам и ангиотензину II;



Исследование SHEP: относительный риск развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии хлорталидоном в зависимости от уровня калия плазмы (относительный риск сердечно-сосудистых событий в группе плацебо принят за 1)

- ✓ увеличение Na^+ - K^+ -АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов;
- ✓ улучшение функции симпатической нервной системы;
- ✓ повышение чувствительности к инсулину;
- ✓ уменьшение внутриклеточного Na^+ и снижение образования трансформирующего фактора роста бета [20].

Магний, являясь естественным физиологическим антагонистом кальция, уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим снижением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса [4]. Получены также достоверные данные (метаанализ 22 клинических исследований) о клинически значимом антигипертензивном эффекте препаратов магния.

Показано, что магний способен подавлять активацию тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксана A_2 или потенцирования синтеза антитромбоцитарных факторов, таких как простагландин I_2 . Повышение уровня магния в сыворотке может препятствовать соединению фибриногена с гликопротеиновыми IIb-IIIa рецепторами за счет изменения структуры рецепторов [8]. Внутривенное введение сернокислой магнезии здоровым добровольцам подавляло аденозиндифосфат-индуцированную агрегацию тромбоцитов на 40% [21].

В двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) выявлены существенное улучшение функ-

ции эндотелия и повышение толерантности к физической нагрузке на фоне применения препаратов магния в дозе 30 ммоль/сут [22]. По данным метаанализа 16 проспективных исследований (включено свыше 310 000 пациентов), уровень магния в плазме обратно пропорционален степени риска развития нарушений ритма сердца и осложнений ИБС, включая фатальный инфаркт миокарда [23].

Недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [24]. При дефиците магния может развиваться инсулинорезистентность, которая мешает как захвату глюкозы клеткой, так и транспорту магния внутрь клетки. Показано, что назначение магния в качестве диетической добавки лицам с артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом 2-го типа способствует уменьшению инсулинорезистентности, выраженности дислипидемии, снижению уровня АД [25–27]. Гипомагниемия усиливается при декомпенсации сахарного диабета (дополнительные потери магния при полиурии).

Лечение и профилактика гипокалиемии и гипомагниемии

Даже выраженные гипокалиемия и гипомагниемия в клинической практике часто остаются нераспознанными. Врач любой специальности должен помнить о клинических проявлениях дефицита калия и магния в организме, чтобы своевременно устранить либо предупредить их развитие в группах риска с помощью адекватной тера-

пии. Необходимо также помнить, что магний способствует фиксации калия в клетке. Не устранив дефицит магния, невозможно решить проблему внутриклеточного дефицита калия.

По многим характеристикам калий и магний дополняют друг друга и представляют своеобразный метаболический тандем [28]. Достаточно высокая частота и выраженность сочетанного дефицита данных макроэлементов обосновывает целесообразность применения комбинированных препаратов K^+ и Mg^{2+} при ряде состояний, ассоциируемых с высоким риском развития гипокалиемии и гипомагниемии.

С учетом роли ионов калия и магния в развитии патологии в организме необходимость коррекции дефицита этих катионов очевидна. Методы коррекции дефицита калия и магния включают в себя диетические мероприятия и фармакотерапию. Обычно поступление необходимого количества калия и магния в организм обеспечивается рациональным питанием. При наличии отчетливых клинических или субклинических признаков дефицита калия и магния проводится заместительная терапия, а впоследствии в группах риска – профилактическая терапия. Как уже отмечалось, предпочтительно сочетание ионов калия и магния в одном препарате, поскольку в силу общности факторов риска развития дефицита калия часто сопровождается дефицитом магния, что требует одновременной коррекции уровня обоих ионов [29–30]. Роль магния в под-

Таблица 3. Положительное влияние на прогноз дополнительного суточного потребления магния у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в исследовании PREDIMED

| Показатель | Базовые энергетически скорректированные тертиль диетического потребления магния, относительный риск (95%-ный доверительный интервал) | | | p* |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| | тертиль 1: низкое потребление (n = 2405) | тертиль 2: среднее (n = 2406) | тертиль 3: высокое (n = 2405) | |
| Потребление Mg (мг/сут) | 312 | 341 | 442 | |
| Сердечно-сосудистые события | 4,6 | 3,8 | 3,1 | 0,04 |
| Сердечно-сосудистая смертность | 1,7 | 1,0 | 0,7 | 0,02 |
| Смерть от рака | 2,6 | 1,5 | 1,2 | 0,01 |
| Общая смертность | 6,0 | 4,2 | 3,2 | < 0,01 |

* Сравнение 3-го и 1-го тертилей.

держании внутриклеточных концентраций калия особенно важна в кардиомиоцитах, поскольку магний обеспечивает снижение их чувствительности к аритмогенному воздействию сердечных гликозидов [31].

Результаты рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого двойного слепого исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении пациентов с аритмией на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмических препаратов [32].

В качестве антиаритмического средства соли магния чаще используют при желудочковой тахикардии типа пируэт (torsades de pointes) благодаря способности угнетать развитие следовых деполаризаций и тем самым сокращать длительность интервала QT [33].

В национальных рекомендациях по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [34] электролитные нарушения рассматриваются как возможная причина внезапной смерти пациентов со структурно нормальным сердцем. Рекомендуется применять соли калия и магния для лечения и профилактики желудочковых аритмий при использовании тиазидных диуретиков, интоксикации сердечными гликозидами, острых и хронических алкогольных и наркотических интоксикациях, анорексии. Причем у пациентов с верифицированными угрожающими жизни желудочковыми аритмиями целесообразно поддерживать уровень калия сыворотки крови в интервале 4,5–5,5 ммоль/л, хотя нормальным считается уровень калия от 3,5 до 5,5 ммоль/л.

Высокая клиническая эффективность отмечается при сочетании калия и магния с аспарагиновой кислотой. Установлено, что аспарагиновая кислота, включаясь в цикл Кребса, активно участвует в синтезе АТФ, способствует поступлению ионов K^+ и Mg^{2+} внутрь клетки, восстанавливает адекватную работу ионных насосов в усло-

виях гипоксии, нормализует процессы возбуждения и торможения в нервных клетках, стимулирует иммунную систему. Кроме того, аспарагиновая кислота способствует превращению углеводов в глюкозу, снабжает миоциты энергетическим субстратом для окислительного фосфорилирования [35]. Соли аспарагиновой кислоты обладают адаптогенным эффектом, повышая выносливость и сопротивляемость организма к различным стрессовым факторам.

С 1960 г. в клинической практике активно применяется аспарагинат К-Mg. Одним из наиболее известных препаратов К-Mg-аспарагината является препарат Панангин, содержащий калий и магний в легкодоступной для усвоения форме, выпускаемый в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, содержащих 158 мг калия аспарагината (36,2 мг калия) и 140 мг магния аспарагината (11,8 мг магния), а также в виде раствора для инъекций в ампулах по 10 мл с содержанием 452 мг калия аспарагината (103,3 мг калия) и 0,40 мг магния аспарагината (33,7 мг магния). Недавно на фармацевтическом рынке появился препарат Панангин Форте, содержащий 316 мг калия аспарагината (72,4 мг калия) и 280 мг магния аспарагината (23,6 мг магния). Панангин является препаратом выбора для комплексного лечения и профилактики гипокалиемии и гипوماгнемии. Наличие кардиопротективного эффекта, положительное влияние на функцию печени и уровень артериального давления, снижение риска развития аритмий существенно расширяют спектр клинического применения Панангина [30, 36].

Для устранения выраженного дефицита калия и магния назначают Панангин Форте (по одной таблетке три раза в день), для профилактики развития гипокалиемии и гипوماгнемии – Панангин (по одной таблетке три раза в день после еды). Длительность курса лечения определяется индивидуально и обычно составляет три-четыре недели, что обусловлено постепенным насыщением тканевых депо.

Препарат показан в качестве вспомогательной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, состояние после перенесенного инфаркта миокарда), нарушением сердечного ритма (прежде всего при желудочковой аритмии), при терапии сердечными гликозидами. Обычная суточная доза для взрослых – одна-две таблетки три раза в сутки.

Применение препарата Панангин патогенетически обосновано при ряде состояний и заболеваний, ассоциируемых с риском развития гипокалиемии и гипوماгнемии. Опыт клинического применения препарата Панангин подтверждает его высокую эффективность в отношении коррекции и профилактики калиево-магниевого дефицита.

По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований [37–39], добавление Панангина к стандартной терапии ИБС и хронической сердечной недостаточности способно снизить число приступов стенокардии на 20% ($p < 0,05$), частоту развития экстрасистолии на 39% ($p < 0,01$), увеличить фракцию выброса левого желудочка на 12,3% ($p < 0,01$), повысить эффективность терапии хронической сердечной недостаточности на 26,6% ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность препарата Панангин обусловлена следующими фармакологическими свойствами: улучшением функции эндотелия сосудов и антиатеросклеротическим действием, антигипертензивным эффектом и уменьшением вязкости крови и тромбообразования [40].

Иногда врачи опасаются назначать препараты калия и магния из-за возможного развития гиперкалиемии и гипермагнемии, но риск развития этих состояний повышается главным образом при хронической болезни почек, в случае выраженного (< 25 мл/мин) снижения скорости клубочковой фильтрации. Необходимо также учитывать, что, по данным Роттердамского исследования, у пациентов старше 55 лет гипокалиемия встречается в десять раз чаще, чем гиперкалиемия.

Метаанализ 20 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал влияние пероральных препаратов калия на его сывороточную концентрацию. Потребление препаратов калия в дозах до 5460 мг/сут в течение шести месяцев приводит к небольшому, но значимому увеличению концентрации циркулирующего калия на 0,14 ммоль/л, но не способствует развитию гиперкалиемии или ухудшению почечной функции. Таким образом, применение препаратов калия безопасно для пациентов, получающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [41]. Поскольку ингибирование РААС в настоящее время является ключевой стратегией в лечении гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [42], в ряде ситуаций рассматривается вопрос об одновременном назначении препаратов калия и магния и блокаторов РААС. Согласно метаанализу 39 исследо-

ваний, при назначении блокаторов РААС большим без хронической болезни почек частота гиперкалиемии не превышала 2% [43]. Панангин можно назвать препаратом первого выбора для купирования выявленного дефицита калия (снижение концентрации K^+ в сыворотке < 3,5 ммоль/л) и/или магния (концентрации Mg в сыворотке < 0,70 ммоль/л) у пациентов, получающих длительно петлевые или тиазидные диуретики, больных с генетическими нарушениями, приводящими к потере калия и магния с мочой, избыточной выработкой ренина и альдостерона (синдром Бартера, синдром Гительмана), а также при синдроме Кушинга, первичном гиперальдостеронизме, гипертиреозе, диабетическом кетоацидозе, хроническом алкоголизме.

Заключение

Важной составляющей современной клинической практики должен быть контроль электро-

литного, прежде всего калиево-магниевого баланса. При высоком риске развития гипокалиемии и гипوماгнемии следует проводить как коррекцию (в случае выявления), так и профилактику развития дефицита калия и магния. Поддержание калиево-магниевого баланса обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, а также у больных с высоким риском развития мозгового инсульта и нарушений ритма сердца. Оптимальной опцией в фармакологической коррекции и профилактике гипокалиемии и гипوماгнемии является применение аспарагината К-Мг (Панангина и Панангина Форте), многолетний опыт клинического применения которого подтвердил его высокую терапевтическую эффективность и безопасность. ☺

Литература

1. Fox C.H., Mahoney M.C., Ramsoomair D., Carter C.A. Magnesium deficiency in African-Americans: does it contribute to increased cardiovascular risk factors? // J. Natl. Med. Assoc. 2003. Vol. 95. № 4. P. 257–262.
2. Lücker P.W., Witzmann H.K. Influence of magnesium and potassium deficiency on renal elimination and cardiovascular function demonstrated by impedance cardiography // Magnesium. 1984. Vol. 3. № 4–6. P. 265–273.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. и др. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов // Кардиология. 2014. № 7. С. 66–72.
4. Kircelli F., Peter M.E., Ok E.S. et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. № 2. P. 514–521.
5. Liao F., Folsom A., Brancati F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Am. Heart J. 1998. Vol. 136. № 3. P. 480–490.
6. Wolf F., Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium // Mol. Aspects Med. 2003. Vol. 24. № 1–3. P. 3–9.
7. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М., 2004.
8. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy // Nutrients. 2015. Vol. 7. № 9. P. 8199–8226.
9. Marier J.R. Quantitative factors regarding magnesium status in the modern-day world // Magnesium. 1982. № 1. P. 3–15.
10. Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome // Pediatr. Int. 2006. Vol. 48. № 2. P. 112–117.
11. He F., MacGregor G. Potassium intake and blood pressure // Am. J. Hypertens. 1999. Vol. 12. № 8. Pt. 1. P. 849–851.
12. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Князева С.А. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения: место препаратов калия и магния (Панангин) // РМЖ. 2012. Т. 20. № 3. С. 102–106.
13. Булдакова Н.Г. Дефицит калия и магния при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы его коррекции // РМЖ. 2008. Т. 16. № 29. С. 1956–1958.
14. Ухолкина Г.Б. Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы // РМЖ. 2011. Т. 19. № 7. С. 476–480.
15. Sica D.A., Struthers A.D., Cushman W.C. Importance of potassium in cardiovascular disease // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2002. Vol. 4. № 3. P. 198–206.
16. D'Elia L., Barba G., Cappuccio F.P., Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. № 10. P. 1210–1219.
17. Guasch-Ferré M., Bulló M., Estruch R. et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk // J. Nutr. 2014. Vol. 144. № 12. P. 1956–1962.
18. Cappuccio F., McGregor G. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials // J. Hypertens. 1991. Vol. 9. № 5. P. 456–473.
19. Leung A.A., Nerenberg K., Daskalopoulou S.S. et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment

- of Hypertension // *Can. J. Cardiol.* 2016. Vol. 32. № 5. P. 569–588.
20. *Houston M.C.* The importance of potassium in managing hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2011. Vol. 13. № 4. P. 309–317.
 21. *Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. № 2. P. 257–265.
 22. *Shechter M.* Magnesium and cardiovascular system // *Magnes. Res.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 60–72.
 23. *Del Gobbo L.C., Imamura F., Wu J.H. et al.* Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 98. № 1. P. 160–173.
 24. *Ma B., Lawson A., Liese A. et al.* Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 164. № 5. P. 449–458.
 25. *Haenni A.* Magnesium and the insulin resistance syndrome // Ph. D. Thesis Acta Univ. Upsala. 2001. P. 1–69.
 26. *Nadler J.L., Malayan S., Luong H. et al.* Intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in type II diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 1992. Vol. 15. № 7. P. 835–841.
 27. *De Lenardis M., Schindler R., Classen H.G.* Hypomagnesemia and suboptimal plasma – Mg levels in diabetes mellitus: frequencies and consequences // *Magnes. Bul.* 2000. Vol. 22. P. 53–59.
 28. Биологическая химия с упражнениями и задачами / под ред. С.Е. Северина. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
 29. *Elin R.J.* Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy // *Magnes Res.* 2010. Vol. 23. № 4. P. S194–198.
 30. *Whang R., Whang D.D., Ryan M.P.* Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency // *Arch. Intern. Med.* 1992. Vol. 152. № 1. P. 40–45.
 31. *Cohn J.N., Kowey P.R., Whelton P.K., Prisant L.M.* New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 16. P. 2429–2436.
 32. *Zehender M., Meinertz T., Faber T. et al.* Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 29. № 5. P. 1028–1034.
 33. *Sueta C.A., Clarke S.W., Dunlap S.H. et al.* Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure // *Circulation.* 1994. Vol. 89. № 2. P. 660–666.
 34. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / под ред. Е.В. Шляхто и Ю.Н. Беленкова. 2-е изд. М., 2018.
 35. *Zola-Sleczyk E., Mochalski W.* Potassium magnesium aspartate (K-Mg-aspartate) in the treatment of digitalis glycoside poisoning // *Folia Med. Cracov.* 1979. Vol. 21. № 2. P. 323–331.
 36. *Whang R., Ryder K.W.* Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine // *JAMA.* 1990. Vol. 263. P. 3063–3064.
 37. *Fengmei X., Jizhen J., Suhong Y.* Effect of Panangin on left ventricular function in patients with coronary heart disease // *J. Kaifeng Med. Coll.* 2000. Vol. 19. № 3.
 38. *Zhi Y.F., Huang Y.S., Xu B.S., Wang S.R.* Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism // *Chin. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 19. № 11. P. 662–666.
 39. *Guoping T., Xibin Y.* Therapeutic effect of potassium magnesium aspartate on heart failure // *J. Hengyang Med. Coll.* 2000. Vol. 28. № 4.
 40. *Ляшенко Е.А.* Роль калия и магния в профилактике инсульта // *РМЖ.* 2012. Т. 19. № 1. С. 60–65.
 41. *Cappuccio F.P., Buchanan L.A., Ji C. et al.* Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6. № 8. e011716.
 42. *Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.
 43. *Weir M.R., Rolfe M.* Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 3. P. 531–548.

Electrolyte Imbalance and its Role in the Development of Cardiovascular Diseases

G.A. Baryshnikova, MD, PhD, Prof., S.A. Chorbinskaya, MD, PhD, Prof., I.I. Stepanova, PhD

FSBI DPO 'Central State Medical Academy' of the RF President's Office

Contact person: Galina A. Baryshnikova, bargalan@mail.ru

The article considers the role of magnesium and potassium deficiency in the development of cardiovascular diseases and their complications. The risk factors and symptoms of potassium and magnesium deficiency are described. Provided the results of studies of magnesium and potassium effectiveness in cardiac practice. Revealed the significance of potassium and magnesium preparations in the prevention of atherosclerosis progression, arterial hypertension, endothelial dysfunction, carbohydrate and lipid metabolism disorders. The advantages of magnesium and potassium asparaginate preparations in order to eliminate the deficiency of these cations are demonstrated.

Key words: arterial hypertension, potassium, magnesium, potassium deficiency, magnesium deficiency, electrolyte balance, potassium and magnesium asparaginate, Panangin

Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

ИБС и ХСН¹⁻⁶

(в составе комплексной терапии)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 г. №1554н.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.06.2015 г. №405ан

Нарушений сердечного ритма⁷⁻⁸ (особенно в случае использования сердечных гликозидов)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9.11.2012 г. №710н.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.12.2012 г. №1622н

Артериальной гипертензии⁹⁻¹⁴ (особенно в случае использования петлевых и тиазидных диуретиков)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9.11.2012 г. №708н



Панангин® Форте

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** - 316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** - 1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** - соблюдение пациентом рекомендаций врача



**НЕ ЗАБУДЬТЕ НАЗНАЧИТЬ ПАНАНГИН®
В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ**



ГЕДЕОН  РИХТЕР



Реклама

1. CIRCULATION, 2000 NOV 7;102(19):2353-8 ; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997:1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED). 1983 JUN 11;286(6381):1847-9.; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03.; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95.; 14. СЫЧЁВА Ю.А.. "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПБГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ В РФ П N013093/02 от 13.08.2007 Г.



Уроки, достижения и перспективы терапии стабильных пациентов с ИБС

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к распространенным патологическим процессам, приводящим к инвалидности и смертности. Ведущие эксперты в области кардиологии рассмотрели актуальные подходы к лечению стабильной ИБС и профилактике неблагоприятных исходов с учетом результатов последних исследований и проанализировали возможности применения ривароксабана (Ксарелто) 2,5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в целях снижения риска ишемических событий и смертности при стабильных формах ИБС и/или заболеваниях периферических артерий.



Д.м.н. И.С. Явелов

Симпозиум открыл ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н. Игорь Семенович ЯВЕЛОВ. Он рассказал, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, связанные с прогрессированием атеротромбоза, занимают лидирующие позиции в структуре смертности насе-

Риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильным течением ИБС. О чем говорят регистры

ния во всем мире. Например, в европейских странах на долю ИБС в структуре смертности приходится 20%, на долю инсульта – 9% у мужчин и 13% у женщин¹. Для России проблема ИБС особенно актуальна, поскольку смертность от этого заболевания в среднем составляет 536,2 случая на 100 тыс. населения².

Как известно, развитию атеротромбоза предшествует атеросклероз. Прогрессирование атеросклеротических бляшек в артериях может приводить к их разрыву и сопровождаться образованием тромба. Клинические проявления при нарушении кровотока зависят от зон ответственности пораженных сосудов. Если сосуд сердца блокируется тромбом, возможны острый коронарный синдром и внезапная сердечная смерть ишемического происхождения. При тромбозе

периферических артерий осложнения проявляются в виде ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), критической ишемии нижних конечностей и проч.³

Несмотря на широкое применение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных острым коронарным синдромом (ОКС), частота неблагоприятных ишемических событий, связанных с атеротромбозом, остается высокой. Наиболее объективную и полную информацию о прогнозе жизни таких больных предоставляет анализ результатов популяционных исследований и регистров.

В исследовании PROSPECT после успешного неосложненного ЧКВ на всех артериях со стенозом у 697 больных ОКС частота неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда

¹ Timmis A., Townsend N., Gale C. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 7. P. 508–579.

² Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 139. № 10. P. e56–e528.

³ Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // Circulation. 2001. Vol. 104. № 3. P. 365–372.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

(ИМ), госпитализация из-за нестабильной стенокардии) за три года составила 20,4%⁴.

Согласно регистру APOLLO, включающему анализ данных по четырем странам (n = 130 881), скорректированная частота неблагоприятных исходов за последующие три года у пациентов, переживших первый год без повторного ИМ, составила 16,7–21,3%⁵. Примерно один из пяти больных, переживших первый год без повторного ИМ, переносит ИМ, инсульт или умирает от сердечно-сосудистых причин в последующие три года⁶. Атеротромбоз считается неуклонно прогрессирующим заболеванием, постепенно поражающим другие участки коронарного русла. Данные регистра SWEDENHEART (n = 1898)⁷ показали, что в первые 1,5 года повторный ИМ у больных, которые были подвергнуты ЧКВ после первого ИМ, с равной частотой возникает как в связанном, так и не связанном с ИМ стентированном сосуде. Оценка отдаленного прогноза жизни больных продемонстрировала увеличение частоты последующих инфарктов миокарда (через 5–7 лет) в других участках коронарного русла. Среди предикторов неблагоприятного исхода – степень стеноза просвета коронарной артерии. В российский регистр ПРОГНОЗ

ИБС были включены 550 пациентов со стабильной ИБС и стенозом хотя бы одной коронарной артерии $\geq 50\%$. Среди пациентов наблюдалось широкое распространение факторов, связанных с повышенным риском развития осложнений: стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК), наличие в анамнезе ИМ, нефатального инсульта и/или ТИА. Среди изученной когорты больных ИБС преобладали пациенты с поражением трех сосудистых бассейнов⁸.

По данным регистра ПРОГНОЗ ИБС, большинство летальных исходов (84%) за четыре года наблюдения было обусловлено осложнениями ИБС. При этом выявлены низкая частота назначения препаратов с доказанным влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС до госпитализации и значительное улучшение качества терапии в специализированном кардиологическом стационаре⁹.

В амбулаторный регистр CLARIFY (n = 31 034) включены данные о 2249 российских больных со стабильным течением ИБС. Проведенный сравнительный анализ показал, что в отличие от пациентов других стран российские больные характеризуются более высокой

распространенностью факторов риска осложнений, таких как предшествующий ИМ, дислипидемия и отягощенный семейный анамнез¹⁰. Нередко на фоне стабильной ИБС наблюдается неблагоприятный исход в отсутствие выраженных клинических симптомов. Согласно регистру CLARIFY, в 59% случаев сердечно-сосудистой смерти или развития ИМ у больных ИБС симптомы ишемии и стенокардии отсутствовали¹¹. Атеросклероз редко поражает один сосудистый бассейн. По данным обширного международного регистра REACH (n = 45 227), в 25% случаев ИБС имеет место многососудистое поражение¹².

Многососудистое поражение, характерное для атеросклероза, наблюдалось и в клиническом исследовании CAPRIE: атеросклеротическое поражение нескольких анатомических локализаций зарегистрировано у 26% пациентов¹³.

Проведенная в рамках регистра REACH оценка четырехлетней частоты неблагоприятных событий продемонстрировала более высокие показатели частоты сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта или госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с многососудистым атеросклеротическим поражением по сравнению с паци-

⁴ Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 3. P. 226–235.

⁵ Rapsomaniki E. et al. ESC Late Breaking Registry presentation 2014.

⁶ Rapsomaniki E., Stogiannis D., Emmas C. et al. Health outcomes in patients with stable coronary artery disease following myocardial infarction; construction of a PEGASUS-TIMI-54 like population in UK linked electronic health records // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. Suppl. 1. P. 363. Abstr. P2077.

⁷ Varenhorst C., Hasvold P., Johansson S. et al. Culprit and nonculprit recurrent ischemic events in patients with myocardial infarction: data from SWEDENHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7. № 1. P. e007174.

⁸ Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А. и др. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «ПРОГНОЗ ИБС» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 1. С. 32–39.

⁹ Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 5. С. 494–499.

¹⁰ Shal'nova S.A., Oganov R.G., Steg P.G., Ford I. Coronary artery disease in Russia: today's reality evidenced by the international CLARIFY registry // Kardiologija. 2013. Vol. 53. № 8. P. 28–33.

¹¹ Steg P.G., Greenlaw N., Tendera M. et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 10. P. 1651–1659.

¹² Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA. 2006. Vol. 295. № 2. P. 180–189.

¹³ Coccheri S. on behalf of the CAPRIE Investigators. Distribution of symptomatic atherothrombosis and influence of atherosclerotic disease burden on risk of secondary ischaemic events: results from CAPRIE // Eur. Heart J. 1998. Vol. 19. Suppl. P. 1268.



4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной + антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

ентами с поражением только одного сосудистого бассейна¹³.

Российская популяция (n=999) регистра REACH отличается большим числом больных ИБС, высокой частотой нестабильной стенокардии, ИМ в анамнезе¹³. По оценкам, наиболее высокие показатели смертности за три года отмечались у пациентов с цереброваскулярным заболеванием (18,66%) и ИБС (14,22%). Согласно анализу частоты назначаемых препаратов, больные ИБС в 85% случаев получали ацетилсалициловую кислоту (АСК), в 58% – статины, в 72% – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)¹⁴. Установлено, что при наличии сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в анамнезе ожидаемая про-

должительность жизни сокращается. По данным Фрамингемского исследования, наличие ССЗ у мужчин в возрасте 60 лет сокращает продолжительность жизни в среднем на 7,7 года, а перенесенный ИМ – на девять лет¹⁵.

Несомненно, эти заболевания требуют профилактики. Как показывают многочисленные данные, у пациентов с хронической ИБС и заболеваниями периферических артерий (ЗПА) сохраняется риск развития значимых сердечно-сосудистых событий, несмотря на современную терапию.

Резюмируя сказанное, И.С. Явелов подчеркнул, что атеросклеротические заболевания ассоциируются со снижением продолжительности

жизни и высоким риском сердечно-сосудистых событий (ССС). Международные и российские регистры пациентов со стабильным течением ИБС демонстрируют высокую распространенность мультифокального поражения артериального русла.

В то же время терапия при стабильной ИБС в России не всегда соответствует клиническим рекомендациям. Важно, что у пациентов с хронической ИБС или ЗПА риск развития смерти, инфаркта миокарда и инсульта сохраняется, несмотря на оптимальную терапию в соответствии с рекомендациями. Профилактика необратимых сердечно-сосудистых событий у таких больных требует поиска новых терапевтических подходов.



Профессор, д.м.н.
Е.П. Панченко

При ИБС два основополагающих процесса, таких как атеросклероз и тромбоз, тесно патогенетически взаимосвязаны. По словам руководителя лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессора Елизаветы Павловны ПАНЧЕНКО, это подтверждают многочисленные патоморфологические данные, полученные еще в середине 1980-х гг.

Исследование COMPASS – смена парадигмы в терапии пациентов со стабильным атеротромбозом

Речь прежде всего идет о данных визуализации симптом-связанной коронарной артерии. Более чем в 90% случаев тромб обнаруживаются на поверхности разорвавшейся атеросклеротической бляшки. Кроме того, имеющиеся данные свидетельствуют об активации тромбоцитов и каскада свертывания крови у больных ОКС. Существуют также доказательства эффективности антитромботической терапии у пациентов с ОКС. С появлением на рубеже веков термина «атеротромбоз» взаимосвязь атеросклероза и тромбоза была окончательно закреплена.

В патогенезе атеротромбоза помимо других причин важную роль играют агрегация тромбоцитов с последующим формированием «тромбоцитарной пробки» и активация каскада свертывания крови, способствующая образованию фибрина. Очевидно, что активация тромбоцитов и каска-

да свертывания происходит одновременно и приводит к образованию тромба.

Особое значение в реализации атеротромбоза имеет тромбин, ключевой фермент свертывания крови, способствующий образованию фибрина из растворимого фибриногена, а также Ха-фактор – активатор тромбина. В связи с этим перспективным представляется применение лекарственных средств, либо избирательно действующих на сам тромбин, либо блокирующих действие Ха-фактора и пригодных для длительной профилактики.

Степень распространенности атеросклероза напрямую определяет риск сосудистых осложнений. Примерно четверть больных ИБС, вошедших в регистр REACH, имели атеросклеротическое поражение двух и более сосудистых бассейнов¹⁴. Как показало трехлетнее наблюдение, максималь-

¹⁴ Panchenko E.P. Results of three year observation of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of Russian population of REACH registry) // Kardiologija. 2009. Vol. 49. № 10. P. 9–15.

¹⁵ Peeters A., Mamun A.A., Willekens F., Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort // Eur. Heart J. 2002. Vol. 23. № 6. P. 458–466.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ная частота ИМ, инсульта или другого ССС регистрировалась у пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов. Таким образом, с практической точки зрения важной оказалась взаимосвязь между распространенностью поражения и прогнозом больных.

Исследование COMPASS, основные результаты которого были представлены в августе 2017 г., охватывало широкий круг больных со стабильным проявлением атеросклероза различной локализации. Исследователи оценивали эффективность и безопасность ривароксабана в низких дозах (2,5 мг два раза в сутки) в сочетании с АСК (100 мг один раз в сутки), монотерапии ривароксабаном (5 мг два раза в сутки) в сравнении с АСК (100 мг один раз в сутки) в снижении риска развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС и/или периферическим атеросклерозом.

Больные (n = 27 395) были рандомизированы на группы ацетилсалициловой кислоты, АСК в комбинации с ривароксабаном 2,5 мг два раза в сутки и монотерапии ривароксабаном 5 мг два раза в сутки. В феврале 2017 г. исследование было досрочно завершено в связи с тем, что было выявлено явное клиническое преимущество по эффективности в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ривароксабаном и АСК, по сравнению с группой монотерапии АСК^{16, 17}. Длительность наблюдения составила в среднем 23 месяца.

В исследование включали пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий и/или верифицированной ИБС и наличием одного из

дополнительных критериев: возраст 65 лет и старше, документированный атеросклероз или реваскуляризация в двух и более сосудистых бассейнах либо наличие двух и более факторов риска – статуса курильщика, сахарного диабета, нарушения функции почек, сердечной недостаточности, нелакунарного ишемического инсульта (более одного месяца назад).

Критерии исключения: необходимость длительной антикоагулянтной терапии; применение отличных от АСК антиагрегантов или пероральных антикоагулянтов; ишемический инсульт менее одного месяца назад или геморрагический/лакунарный инсульт в анамнезе; тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса < 30%); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин.

Средний возраст участников исследования составил: в группе ривароксабана и АСК – 68,3 ± 7,9 года, в группе ривароксабана – 68,2 ± 7,9 года, в группе АСК – 68,2 ± 8,0 года. Преобладали мужчины – 77,5, 78,4 и 78,2% соответственно. Артериальная гипертензия отмечалась у 75,5, 75,1 и 75,4% пациентов, сахарный диабет – у 37,7, 37,5 и 38,1%, ИМ в анамнезе – у 61,8, 62,0 и 62,7% больных соответственно. ИБС диагностирована в 90,8, 90,5 и 90,5% случаев, ЗПА – в 27,2, 27,1 и 27,4% случаев соответственно. Большинство пациентов наряду с исследуемыми препаратами получали современную адекватную лекарственную терапию ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов к ангиотензину (АРА) (70%), бета-адреноблокаторами (70%), а также диуретиками (29%) и антагонистами кальция (26%). Кроме того, 90% пациен-

тов получали гиполипидемическую терапию.

Первичной конечной точкой эффективности являлась совокупность исходов – суммарная частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Вторичными конечными точками служили:

1) комбинированный показатель больших тромботических событий:

- ✓ смертельные исходы ИБС, ИМ, ишемический инсульт, острая ишемия конечностей;
- ✓ сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ишемический инсульт, острая ишемия конечностей;

2) смерть от всех причин.

Основным параметром первичной конечной точки безопасности стала совокупность крупных кровотечений, определявшихся по модифицированной классификации ISTH (Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу), включавших более широкий спектр кровотечений (смертельные, в критически важный орган, требующие операции или госпитализации, в том числе без оставления на ночь).

Оценка суммарной частоты событий первичной конечной точки эффективности (ССС, ИМ, ишемический инсульт) показала, что разница в группах монотерапии АСК и комбинации ривароксабана и АСК в отношении относительного риска (ОР) была статистически значимой (p < 0, 001). В то же время достоверной разницы в группах монотерапии ривароксабаном и АСК не выявлено¹⁶. Частота комбинированной первичной конечной точки эффективности в группах АСК и АСК с ривароксабаном составила 5,4 против 4,1% (ОР 0,76; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,86; p < 0,001). Вторичный показатель эффективности (совокупность ишемических инсультов, ИМ, острой

кардиология и ангиология

¹⁶ Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 14. P. 1319–1330.

¹⁷ Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial // Can. J. Cardiol. 2017. Vol. 33. № 8. P. 1027–1035.



4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной + антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

ишемии нижних конечностей и смерти от ИБС) у больных, получавших ривароксабан в комбинации с АСК, был значимо ниже, чем у пациентов, принимавших АСК, – 3,6 против 4,9% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63–0,83; $p < 0,001$).

Другие вторичные показатели эффективности также были в пользу комбинированной терапии АСК и ривароксабаном по сравнению с группой терапии АСК. В частности, на фоне комбинированной терапии АСК и ривароксабаном реже регистрировались случаи смерти от всех причин – 3,4 против 4,1% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96; $p = 0,01$).

Крупных кровотечений в группе АСК и ривароксабана было ожидаемо больше, чем в группе АСК, – 3,1 против 1,9% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05). Случаи наиболее тяжелых кровотечений (внутричерепных, в критически важные органы и фатальных) были единичны во всех группах, их прироста на фоне добавления ривароксабана не отмечалось. Преимущество в чистой клинической выгоде (ССС, ИМ, ишемический инсульт, фатальные кровотечения или клинически выраженные кровотечения в жизненно важный орган) зафиксировано в группе комбинированной терапии.

Результаты лечения оставались неизменными в подгруппах, сформированных в зависимости от возраста, пола, географического региона, этнической принадлежности и т.д.

Результаты исследования COMPASS впервые выявили преимущество комбинации АСК и перорального антикоагулянта (ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки) перед терапией АСК в снижении риска больших сердечно-сосудистых событий

Подавляющее большинство участников исследования ($n = 24\ 824$) имели стабильную ИБС. Анализ результатов в группах с участием пациентов со стабильной ИБС продемонстрировал стойкий эффект комбинированной терапии АСК и ривароксабаном в достижении первичной конечной точки, в отношении смерти от всех причин и пользы в целом и удержании достигнутого эффекта в течение первых двух лет и далее. Со временем (через год терапии) исчезала разница в количестве больших кровотечений между комбинированной терапией и монотерапией АСК¹⁸. Эффективность добавления к АСК ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки проанализирована у 7540 пациентов с ЗПА в сочетании с поражением других сосудистых бассейнов или без такового. Это были тяжелые больные, многие из которых перенесли реваскуляризацию, ампутацию конечности или стопы, имели стенозы в периферических артериях ($\geq 50\%$) или ИБС в сочетании со сниженным показателем

лодыжечно-плечевого индекса. Показано, что комбинированная терапия АСК и ривароксабаном снижает риск не только возникновения ИМ, инсульта и сердечно-сосудистых событий, но и серьезных осложнений со стороны конечностей.

Безусловно, у исследования COMPASS были и некоторые ограничения. Прежде всего исключались больные с недавно перенесенным ишемическим инсультом (менее одного месяца). 351 пациент характеризовался наличием ишемического инсульта в анамнезе. На фоне комбинированной терапии АСК и ривароксабаном абсолютный риск рецидива инсульта у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе снизился на 2,7% по сравнению с монотерапией АСК¹⁹. Профессор Е.П. Панченко также отметила, что в реальной клинической практике более половины больных атеросклерозом (53%) удовлетворяют критериям COMPASS. Именно такие данные были получены при ретроспективной экстраполяции соответ-

¹⁸ Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Yusuf S. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10117. P. 205–218.

¹⁹ Sharma M., Ezekowitz J.W., Connolly S.J. et al. The Effect of rivaroxaban with aspirin on stroke outcomes in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. Presented at ISC 2018.

²⁰ Darmon A., Bhatt D.L., Elbez Y. et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 9. P. 750–757a.

²¹ CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.

²² Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. № 19. P. 1982–1988.

²³ Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 19. P. 1791–1800.

²⁴ Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P. et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 15. P. 1404–1413.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ствующих правил отбора на пациентов, включенных в регистр REACH (n = 65 531). Этот регистр считается максимально приближенным к условиям реальной практики²⁰.

Вторичную профилактику стабильных клинических проявлений атеросклероза изучали в ряде исследований (CAPRIE²¹, CHARISMA²², PEGASUS²³, TRA2P²⁴). Однако ни в одном из них не было показано снижения риска смерти от всех причин, что

является наиболее важным показателем для выбора терапии и улучшения прогноза пациентов²⁵. Результаты исследования COMPASS впервые выявили преимущество комбинации АСК и перорального антикоагулянта (ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки) перед терапией АСК в снижении риска больших сердечно-сосудистых событий. По мнению профессора Е.П. Панченко, для широкого внедрения данного подхода необходимо

четко сформулировать показания на основании характеристик участников исследования. В России это показание утверждено. Согласно инструкции по применению препарата Ксарелто (ривароксабана) 2,5 мг два раза в день, комбинация с АСК показана не только больным, недавно пережившим ОКС, но и пациентам с ИБС, ЗПА с целью профилактики инсульта, инфаркта и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин.

Результаты исследования COMPASS у больных с ИБС. Значение для практического кардиолога

У больных атеросклерозом, несмотря на прием АСК, сохраняется высокий риск ишемических событий. Как отметил заведующий кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Денис Анатольевич АНДРЕЕВ, даже назначение более сильного антиагреганта (тикагрелор) или добавление к низким дозам АСК второго антиагреганта (клопидогрел, тикагрелор) не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую смертность.

Определенным прототипом решения данной терапевтической задачи стал опыт применения перорального антагониста витамина К (варфарина) в комбинации с АСК. В исследовании WAVE оценивали эффективность и безопасность варфарина в сочетании с АСК и монотерапии АСК для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с периферическим атеросклерозом (n = 2161)²⁶. Средний период наблюдения составил 35 месяцев.

Как показали результаты исследования, комбинация полной дозы антикоагулянта с антиагрегантом не способствует увеличению эффективности антитромботической терапии: различий между эффективностью монотерапии АСК и эффективностью комбинированной терапии варфарином и АСК не выявлено. Причины: тяжелые кровотечения, трехкратное увеличение которых отмечалось в группе варфарина, а также тот факт, что значительная часть пациентов (30% в группе варфарина) выбыла из исследования из-за умеренных и легких кровотечений. Предполагалось, что дальнейшее развитие подобного подхода должно предусматривать использование более безопасного антикоагулянта при стабильном атеросклерозе либо применение сниженной дозы антикоагулянта.

В исследовании COMPASS оценивали эффективность и безопасность нового антикоагулянта ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг два раза в сутки) в сочетании с АСК в низкой дозе (100 мг один раз в сутки) в снижении ишеми-



Профессор, д.м.н.
Д.А. Андреев

ческих событий и смертности у больных со стабильной ИБС (90,6%) и с ЗПА (27,3%).

Чтобы оценить значение результатов исследования для клинической практики, необходимо получить ответы на следующие вопросы: кто является кандидатом на терапию ривароксабаном 2,5 мг, какие благоприятные эффекты ожидаются, какие особенности пациента влияют на эффективность терапии ривароксабаном 2,5 мг, насколько опасно повышение риска кровотечения?

По словам профессора Д.А. Андреева, кандидатом на терапию ривароксабаном 2,5 мг является тот, кто соответствует критериям включения в исследование. Это пациент с атеросклерозом, каротидным, коронарным или

²⁵ Fox K.A.A., Anand S.S., Eikelboom J., Bhatt D.L. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? // Eur. Heart J. 2018.

²⁶ Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S., Yusuf S., Xie C. et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 217–227.



4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной + антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

Ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки – первый и единственный новый пероральный антикоагулянт, который в комбинации с низкими дозами АСК, согласно исследованию COMPASS, приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 24%

периферическим (артерий нижних конечностей), перенесший реваскуляризацию, или пациент с атеросклерозом и осложнением в виде инфаркта миокарда или ампутации конечности, со стенокардией, верифицированной с помощью стресс-теста или коронарной ангиографии (КАГ), с перемежающейся хромотой. Единственное исключение – наличие каротидного стеноза > 50%.

По сути, это почти все больные атеросклерозом. Из этой группы выделялись пациенты с дополнительными факторами, повышающими риск неблагоприятных ишемических событий: возраст старше 65 лет, курение, диабет, СКФ < 60 мл/мин, хроническая сердечная недостаточность, ишемический инсульт, атеросклероз в другом сосудистом бассейне.

Более 50% больных атеросклерозом в реальной практике, согласно регистру REACH, соответствуют включению в исследование COMPASS¹⁹.

Пациенты с высоким риском кровотечения в исследование не включались.

В реальной практике оценка риска кровотечений связана с определенными сложностями, поскольку общепринятых шкал нет.

Таким образом, отбор кандидата на терапию ривароксабаном 2,5 мг происходит пошагово:

✓ шаг первый – атеросклероз с симптомами, осложнениями или реваскуляризацией, а при наличии только симптомов – объективизация ИБС (нагрузочные тесты, КАГ);

✓ шаг второй – дополнительные факторы риска: возраст старше 65 лет, курение, диабет, хроническая болезнь почек, ишемический инсульт, атеросклероз в другом бассейне;

✓ шаг третий – лечение (статины, ингибиторы АПФ);

✓ шаг четвертый – отсутствие высокого риска кровотечения.

Профессор Д.А. Андреев привел несколько примеров потенциальных кандидатов на терапию ривароксабаном 2,5 мг из клинической практики.

Мужчина, 63 года, перенес ИМ четыре года назад, ЧКВ. Отмечается боль в правой ноге при нагрузке. Пациент страдает атеросклерозом, имеются осложнения (ИМ в анамнезе) и атеросклероз в другом сосудистом бассейне. Такой больной может рассматриваться в качестве кандидата на терапию ривароксабаном независимо от того, будет ему проводиться реваскуляризация или нет.

Женщина, 61 год, страдает диабетом. Симптомы стенокардии наблюдались в течение пяти месяцев, на коронарографии выявлен стеноз – 80%. Проведена реваскуляризация. Пациентка также может рассматриваться в качестве кандидата на терапию ривароксабаном с АСК.

Больной, 66 лет, перенес ИМ, получает двойную антиагрегантную терапию (АСК + тикагрелор). Поскольку пациент в возрасте 66 лет имеет атеросклероз с осложнениями, после окончания 12-месячного курса двойной антиагрегантной терапии он может быть переведен на комби-

нированную терапию АСК и ривароксабаном.

Какие благоприятные эффекты можно ожидать от комбинации ривароксабана в низкой дозе и АСК? Анализ результатов исследования COMPASS продемонстрировал, что применение комбинированной терапии ривароксабаном (2,5 мг два раза в сутки) и АСК (100 мг один раз в сутки) у пациентов с ИБС позволяет снизить частоту сердечно-сосудистой смерти на 25%, ишемического/неустановленного инсульта – на 50% в отсутствие повышения риска геморрагического инсульта и влияния на частоту ИМ¹⁹.

Атеротромбоз клинически проявляется не только развитием ИМ, но и нестабильной стенокардией, внезапной сердечной смертью, остановкой кровообращения. Проведенный по результатам исследования COMPASS анализ частоты коронарных осложнений (ИМ, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, остановка кровообращения с успешной реанимацией) показал, что в группе ривароксабана и АСК частота ИМ и внезапной сердечно-сосудистой смерти снизилась на 15%, частота всех коронарных осложнений – на 17%.

Исследование COMPASS было досрочно завершено ввиду убедительного преимущества комбинированной терапии ривароксабаном и АСК.

Согласно исследованию, за два года наблюдения крупные кровотечения в группе ривароксабана в комбинации с АСК отмечались чаще, чем в группе монотерапии АСК (3,1 против 1,9%). Профессор Д.А. Андреев постарался приблизить эти данные к условиям реальной практики: «Если 100 пациентов будут принимать АСК в течение двух лет, то два из них перенесут большое кровотечение. Если к АСК будет добавлен ривароксабан, их станет три. Риск кровотечения при назначении комбинации ривароксабана и АСК повышается только в пер-

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

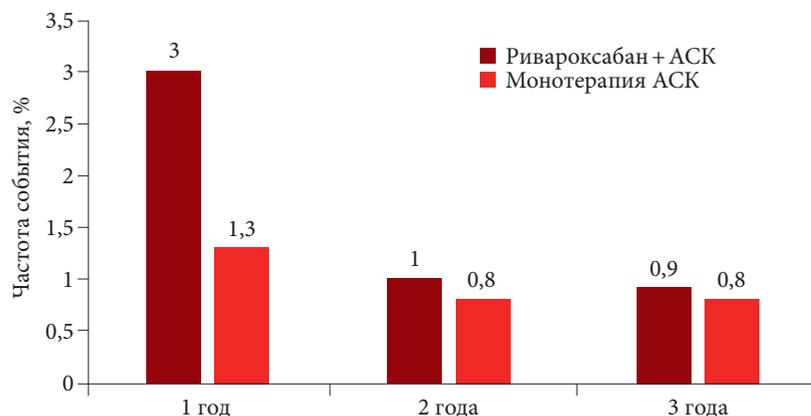
вый год приема, затем становится сопоставимым с терапией аспирином».

Кровотечение считается неизбежным следствием антитромботического лечения. Результаты ряда исследований (TRITON, TIMI 38, PLATO)²⁷⁻³⁰ демонстрируют повышение частоты больших кровотечений при добавлении к аспирину клопидогрела, прасугрела, тикагрелора на фоне снижения риска неблагоприятных ишемических событий.

В исследовании COMPASS показано, что при использовании комбинации ривароксабана и АСК частота фатальных кровотечений, внутричерепных кровотечений и кровотечений в критически важный орган не увеличивалась. Оценка крупных кровотечений по модифицированной шкале ISTH включала в том числе относительно незначимые кровотечения, требовавшие обращения за медицинской помощью, то есть пациент мог обратиться в приемный покой стационара по поводу кровотечения, которое не потребовало госпитализации¹⁷.

Разница в отношении крупных кровотечений, как правило, была обусловлена кровоизлияниями с локализацией в желудочно-кишечном тракте. При этом частота желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) повышалась в первый год лечения (3 против 1,3%), а затем резко снижалась и к концу третьего года становилась сопоставимой между группой комбинированной терапии АСК и ривароксабаном и группой монотерапии АСК (0,9 против 0,8% соответственно) (рисунок).

Согласно опубликованным данным, из 900 участников исследова-



Частота ЖКК через один, два и три года терапии

ния с ЖКК у 70 (7,8%) при дополнительном обследовании был выявлен рак кишечника. Таким образом, вероятность выявления онкологического заболевания у пациентов после ЖКК увеличивалась практически в 13 раз. Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении урогенитальных кровотечений. У каждого седьмого больного с кровотечением при использовании комбинированной антитромботической терапии выявлялся рак почек.

Анализ результатов исследования показал эффективность комбинированной терапии ривароксабаном и АСК во всех подгруппах пациентов. Исследователи пришли к заключению, что на эффективность ривароксабана 2,5 мг в комбинации с АСК не влияют наличие и давность ИМ (два, пять или десять лет назад), наличие реваскуляризации в анамнезе, уровень холестерина и возраст больного. По словам профессора Д.А. Андреева, ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки – первый и единственный новый пероральный антикоагулянт, который в комбинации

с низкими дозами АСК, согласно исследованию COMPASS, приводит к снижению риска ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 24%.

Заключение

Даже на фоне применения современной терапии у пациентов с хронической ИБС и ЗПА риск развития сердечно-сосудистых событий сохраняется. Это требует поиска новых терапевтических подходов. Представленные экспертами результаты исследования COMPASS позволяют сделать вывод, что сочетание низких доз ривароксабана (Ксарелто) и АСК более эффективно по сравнению со стандартами лечения, способствует снижению ишемических событий и смертности. Польза от такого подхода распространяется фактически на все категории исследованных больных. ☺

Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР».
PP-XAR-RU-0145-1

²⁷ Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. *Antiplatelet Trialists' Collaboration* // *BMJ*. 1994. Vol. 309. № 6963. P. 1215–1217.

²⁸ *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.

²⁹ Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 20. P. 2001–2015.

³⁰ Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 11. P. 1045–1057.



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Российский конгресс
с международным участием
**ФИЗИЧЕСКАЯ
И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ
МЕДИЦИНА**

14 – 15 ноября 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»

vasileva-icrk@mail.ru

8-495-637-68-98

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

Второе полугодие

24 сентября

XIII научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»

2-3 октября

XVII научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

22 октября

XI научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ) по материалам конгрессов Европейского общества кардиологов, Европейского респираторного общества, международных конгрессов по гастроэнтерологии и эндокринологии 2019»

15 ноября

II Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«Боль: от симптома к диагнозу и рациональному лечению»

22 ноября

X юбилейная научно-практическая конференция
«РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ» с симпозиумом «Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

4 декабря

XIV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU

WWW.DISCOVERYMED.RU



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
22-24 октября 2019 года состоится

XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболкинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Прием тезисов до 10 июля 2019 года.

2019

Москва, 22-24 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVIII Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



**РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**VII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

**ЛЁГОЧНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ
2019**

Москва, Россия

11-12 декабря 2019 г.

rsh@gipertonik.ru

www.gipertonik.ru



Ксарелто®: снижение риска смерти у пациентов с хронической ИБС*¹

Зарегистрировано новое показание для пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий

По данным исследования COMPASS:

↓ 26% снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта*¹

↓ 23% снижение риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС*¹

↓ 44% снижение риска инсульта*¹

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений*¹



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день

Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день



КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагребидолом или клопидогрелем или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 30–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии). Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор², диарея, рвота³, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁵), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевыны крови)⁶, лихорадка⁷, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушная.

¹Наблюдалась преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
²Наблюдалась при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.
³Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 30.01.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.