

Затейщиков Д. А.¹, Минушкина Л. О.², Бражник В. А.¹, Галявич А. С.³, Хасанов Н. Р.³, Чичкова М. А.², Космачева Е. Д.⁴, Терещенко С. Н.⁵, Козиолова Н. А.⁶, Глезер М. Г.⁷, Боева О. И.⁸, Хоролец Е. В.⁹, Константинов В. О.¹⁰

¹ ГБУЗ «ГКБ № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

⁷ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ – ИЗМЕНИЛИСЬ ЛИ ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

<i>Цель</i>	Анализ результатов изменения в тактике ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в клинической практике в период с 2004 г. по 2018 г. в виде улучшения прогноза у больных.
<i>Материал и методы</i>	Проанализированы данные двух наблюдательных исследований: ОРАКУЛ I (2004–2007 гг.), в котором наблюдались 1193 больных ОКС (средний возраст 61,1±11,69 года, 63,3% мужчины), и ОРАКУЛ II (2014–2017 гг.), в которое включены 1652 больных из 4 сосудистых центров (средний возраст 64,61±12,67 года, 62,3% мужчины).
<i>Результаты</i>	Больные, включенные в исследование ОРАКУЛ II в 2014 г., были достоверно старше, доля больных с сахарным диабетом была больше, чем в исследовании ОРАКУЛ I (14,7 и 22,6% соответственно). После уравнивания групп по основным клиническим характеристикам оказалось, что внедрение в практику инвазивной тактики ведения больных с ОКС ассоциировано со снижением смертности от любых причин (с 8,2 до 6,1% за год), тенденцией к уменьшению числа случаев коронарной смерти (с 5,6 до 4,0%), уменьшением риска повторных коронарных осложнений (с 17,4 до 7,7%).
<i>Заключение</i>	Таким образом, внедрение сосудистой программы статистически значимо снизило общую смертность по крайней мере на протяжении года наблюдения сопоставимых групп больных.
<i>Ключевые слова</i>	Острый коронарный синдром; смерть от любой причины; реваскуляризация; сосудистая программа
<i>Для цитирования</i>	Zateyshchikov D.A., Minushkina L.O., Brazhnik V.A., Galyavich A.S., Khasanov N.R., Chichkova M.A. et al. Changes in the management of patients with acute coronary syndrome – have the disease outcomes changed? <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(9):30–37. [Russian: Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Галявич А.С., Хасанов Н.Р., Чичкова М.А. и др. Изменение тактики ведения больных с острым коронарным синдромом – изменились ли исходы заболевания? <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):30–37].
<i>Автор для переписки</i>	Минушкина Лариса Олеговна. E-mail: minushkina@mail.ru

Введение

В последние годы в большинстве регионов Российской Федерации реализуется сосудистая программа, в связи с чем значительное число больных с острым коронарным синдромом (ОКС) подвергаются инвазивному обследованию и лечению. Расширяются и возможности медикаментозной терапии – появились и стали использоваться новые антиагреганты, антикоагулянты и другие препараты. Стали более широко использоваться гипопо-

пидемические препараты (прежде всего статины). Внедрение новых стандартов лечения должно привести прежде всего к улучшению прогноза у больных. Одним из инструментов, позволяющих проследить эффективность новых медикаментозных и инвазивных методов лечения в реальной практике, являются наблюдательные исследования. В 2004–2007 гг. было организовано Российское многоцентровое наблюдательное исследование больных ОКС ОРАКУЛ (Обострение ишемической болезни сердца

цА: логиКо-вероятностные пУти прогнозирования течения для оптимизации Лечения), в котором наблюдались около 1200 больных. С 2014 г. началось включение больных в исследование ОРАКУЛ II, и в настоящее время мы можем проанализировать на материале этих исследований различия в тактике ведения больных и результаты лечения в практику инвазивной стратегии лечения ОКС и изменения медикаментозной терапии.

Цель

Цель исследования: проанализировать, привели ли изменения в тактике ведения больных ОКС в клинической практике с 2004 по 2014 г. к улучшению прогноза больных.

Материал и методы

Представленная работа основана на результатах двух инициативных открытых наблюдательных многоцентровых исследований, организованных кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Работа построена на сравнительном анализе результатов двух российских многоцентровых наблюдательных исследований ОРАКУЛ I и II (ОбостРение ишемической болезни сердцаА: логиКо-вероятностные пУти прогнозирования течения для оптимизации Лечения), включавших пациентов, которые перенесли эпизод ОКС. Исследование ОРАКУЛ I проводилось в 2004–2008 гг. Были включены и наблюдались в течение 1 года 1193 больных с ОКС из 16 центров, 7 городов (Москва, Челябинск, Казань, Пермь, Ставрополь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург). В исследование включались больные ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST при наличии симптомов, обусловленных ОКС (давность симптомов к моменту госпитализации не более 72 ч). Наблюдение начиналось с 10-го дня от момента ОКС. Развитие рецидива инфаркта миокарда (ИМ) или повторных эпизодов ишемии миокарда длительностью более 10 мин служило основанием для отсрочки включения больного в исследование еще на 10 дней. Подробно критерии включения в исследование описаны нами ранее [1].

В исследование ОРАКУЛ II включались больные с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST, имевшие показания к проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в связи с индексным эпизодом. Были включены 1782 пациента из 4 учреждений Москвы, Казани, Астрахани и Краснодара, на базе которых реализована сосудистая программа. В исследовании ОРАКУЛ II пациенты наблюдались с момента развития симптомов ОКС, однако для унификации сроков наблюдения из анализа были исключены пациенты, умершие в течение первых 10 дней от момента развития ОКС, и больные, имевшие срок наблюдения менее 10

дней. Всего оказались пригодными для анализа данные 1652 больных. Подробно критерии включения пациентов в исследование ОРАКУЛ II были описаны нами ранее [2].

Информацию о неблагоприятных исходах заболевания получали при контрольных осмотрах или телефонных контактах, проводившихся на 25, 90, 180 и 360-й дни от момента включения. В качестве первичной конечной точки рассматривалась смерть от любой причины. Кроме того, анализировались все случаи коронарной смерти, случаи коронарных осложнений (смерть и повторные эпизоды ОКС), все случаи инсультов.

Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов статистических программ SPSS 23.0, MedCalc 19.0.3 и NCSS 2019.0.2. Для протяженных показателей проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Дискретные величины сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Уравнивание по клиническим признакам групп пациентов исследований ОРАКУЛ I и II проводилось методом псевдорандомизации. Propensity score (оценку склонности, вероятности) рассчитывали с помощью метода логистической регрессии. Уравнивание групп проводилось методом поиска ближайшего соседа 1:1 с использованием в качестве основного параметра наличие сахарного диабета (СД); в качестве ковариат оценивали возраст, пол, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ в анамнезе, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Мета-анализ пропорций проводился с использованием преобразования Фримана–Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов. Гетерогенность модели оценивалась по критериям Q и I².

Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование ОРАКУЛ I и II, представлена в табл. 1.

Когорты наблюдаемых больных имеют ряд существенных отличий. Больные, включенные в регистр в 2014–2017 гг., были достоверно старше, при этом средняя разница в возрасте составила около 3,5 года. Существенно увеличилась доля больных СД. Больные в исследовании

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных в исследованиях ОРАКУЛ I и II

Показатель	ОРАКУЛ I	ОРАКУЛ II	P
	все больные (n=1193)	все больные (n=1652)	
Мужчины/женщины, абс. (%)	755 (63,3%)/438 (36,7%)	1029 (62,3%)/623 (37,7%)	0,585
Возраст при включении, годы	61,1±11,69	64,61±12,672	0,0001
ИМТ, кг/м ²	28,1±4,51	28,48±4,980	0,09
ОКСПСТ, абс. (%)	480 (40,2%)	611 (37%)	0,082
Повышение содержания маркеров повреждения миокарда при индексном событии, абс. (%)	630 (52,8%) от числа всех больных, 78,2% от числа больных с известным уровнем	1143 (69,4%) от числа всех больных, 91,4% от числа больных с известным уровнем	0,001
ИБС в анамнезе, абс. (%)	806 (67,6%)	1192 (72,2%)	0,007
ИМ в анамнезе, абс. (%)	384 (32,2%)	496 (30%)	0,209
АГ в анамнезе, абс. (%)	973 (81,6%)	1458 (88,3%)	0,0001
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	108 (9,1%)	188 (11,4%)	0,0472
ХСН до настоящей госпитализации, абс. (%)	651 (54,6%)	829 (50,4%)	0,0265
Атеросклероз периферических артерий, абс. (%)	150 (12,6%)	428 (25,9%)	0,0001
Сахарный диабет, абс. (%)	175 (14,7%)	373 (22,6%)	0,0001
АВБ в анамнезе, абс. (%)	18 (1,5%)	73 (4,4%)	0,001
Блокады ножек пучка Гиса, абс. (%)	66 (5,5%)	140 (8,5%)	0,002
МА в первые 10 дней от момента ОКС, абс. (%)	34 (2,8%)	65 (3,9%)	0,1114
Курение, абс. (%)	458 (38,4%)	465 (28,1%)	0,0001
Употребление алкоголя, абс. (%)	342 (28,7%)	778 (47,1%)	0,0001
Терапия	10-й день	Выписка	–
• Антиагреганты, абс. (%)	1109 (93,0%)	1595 (96,5%)	0,001
• Нитраты, абс. (%)	714 (59,9%)	220 (13,3%)	0,0001
• Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	966 (81,0%)	1449 (87,7%)	0,0001
• Ингибиторы АПФ/сартаны, абс. (%)	1014 (85%)	1473 (89,2%)	0,0008
• Статины, абс. (%)	544 (45,6%)	1518 (91,9%)	0,001
• Антагонисты кальция, абс. (%)	144 (12,1%)	382 (23,1%)	0,0001
• Диуретики, абс. (%)	370 (31,0%)	611 (37,0%)	0,0009
• Сердечные гликозиды, абс. (%)	33 (2,8%)	4 (0,2%)	0,001
• Антиаритмические препараты, абс. (%)	35 (2,9%)	86 (5,2%)	0,0026
• Варфарин, абс. (%)	20 (1,7%)	92 (5,6%)	0,001
• Дабигаатран, абс. (%)	–	16 (1,0%)	–
• Ривароксабан, абс. (%)	–	20 (1,2%)	–
• Апиксабан, абс. (%)	–	6 (0,5%)	–
• Гепарин, абс. (%)	44 (3,7%)	101 (6,1%)	0,004
ЧКВ в связи с индексным событием, абс. (%)	–	952 (57,4%) ОКС с подъемом ST 75,8%, ОКС без подъема ST 50,1%	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73,4±26,52	71,98±33,960	0,0564
Исходы (с 10-го по 366-й день от ОКС)			
Смерть от любой причины, абс. (%)	98 (8,2%)	138 (8,4%)	0,848
Коронарная смерть, абс. (%)	67 (5,6%)	89 (5,4%)	0,817
Все коронарные осложнения, абс. (%)	208 (17,4%)	144 (8,7%)	0,001
Инсульт, абс. (%)	16 (1,3%)	34 (2,05%)	0,130

ИМТ – индекс массы тела; ОКСПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АВБ – атриовентрикулярная блокада; МА – мерцательная аритмия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ОРАКУЛ II чаще имели ИБС до включения в исследование, в то же время частота перенесенного ИМ не отличалась. Кроме того, чаще отмечалось наличие артериальной гипертензии (АГ), периферического атеросклероза, нарушений проводимости. Несколько реже отмечалось наличие ХСН. Больные в исследовании ОРАКУЛ II чаще употребля-

ли алкоголь, однако реже курили. Статистически значимых различий по полу, индексу массы тела, скорости клубочковой фильтрации не было. Существенно не отличалась и доля больных, имевших ОКС с подъемом сегмента ST.

Лечение больных в I и II исследовании ожидаемо было разным. У больных, наблюдавшихся в 2014–2017 гг.,

Таблица 2. Клиническая характеристика и исходы заболевания в исследованиях ОРАКУЛ I и II после уравнивания по факторам риска

Показатель	ОРАКУЛ I (n=1192)	ОРАКУЛ II (n=1192)	p
Возраст, годы	61,32±11,69	61,81±11,92	0,786
Мужской пол, абс. (%)	754 (63,3%)	766 (64,3%)	0,609
Сахарный диабет, абс. (%)	175 (14,7%)	175 (14,7%)	1,000
Артериальная гипертензия, абс. (%)	972 (81,5%)	1002 (84,0%)	0,07
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	384 (32,2%)	370 (31,0%)	0,538
ИБС в анамнезе до индексного события, абс. (%)	805 (67,5%)	836 (70,1%)	0,170
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	108 (9,1%)	107 (9,7%)	0,446
ХСН в анамнезе, абс. (%)	651 (54,6%)	612 (48,5%)	0,110
Курение, абс. (%)	458 (38,4%)	408 (34,2%)	0,05
Исходы (с 10-го по 366-й день от ОКС)			
Смерть от любой причины	98 (8,2%)	67 (6,1%)	0,048
Коронарная смерть	67 (5,6%)	44 (4,0%)	0,079
Все коронарные осложнения	208 (17,4%)	73 (7,7%)	0,0001
Инсульт	16 (1,3%)	24 (2,1%)	0,171

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

в 57,4% случаев проводилось ЧКВ в связи с индексным событием. Среди больных с ОКС с подъемом ST доля получивших ЧКВ составила 75,8%, без подъема ST – 50,1%. В 2004–2007 гг. такие вмешательства в повседневной практике не проводились. При анализе состояния медикаментозной терапии оказалось, что увеличилась доля больных, получивших антиагреганты, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Практически в 2 раза увеличилась доля больных, получивших статины к моменту выписки из стационара (45,6 и 91,9% соответственно; $p < 0,001$). Уменьшилась доля больных, получивших нитраты и сердечные гликозиды. Больше число пациентов получали антиаритмические препараты и антикоагулянты. Помимо роста числа больных, получающих варфарин, появились пациенты, получающие новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан).

В целом при анализе частоты неблагоприятных исходов, зарегистрированных в течение года наблюдения, смертность от любых причин, частота развития коронар-

ных осложнений, инсультов между I и II исследованиями существенно не различалась. Существенно снизилась лишь частота всех коронарных осложнений (смерть и нефатальные повторные эпизоды ОКС).

Учитывая существенные различия по частоте выявления состояний, являющихся факторами риска (ФР) неблагоприятных исходов (СА, ИБС, ХСН, АГ, курение), а также существенные различия между группами по возрасту больных двух наблюдаемых когорт, для сравнения частоты развития неблагоприятных исходов была проведена процедура уравнивания групп по оценке склонности (propensity score matching) с использованием псевдорандомизации. В результате были получены 1192 пары больных. Основные клинические характеристики и частота неблагоприятных исходов представлены в табл. 2. Существенных различий по возрасту и основным факторам риска после процедуры приведения групп не было (табл. 2).

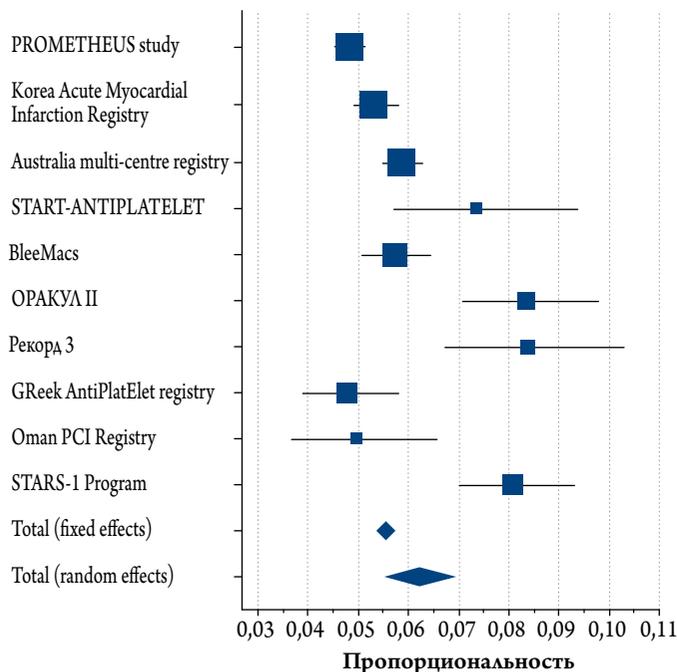
Процедура псевдорандомизации позволила сформировать две однородные выборки, не различающиеся

Таблица 3. Характеристика исследований, вошедших в мета-анализ

Исследование	Число больных	Возраст, годы	Число больных с ЧКВ, %	Число умерших за 1 год
PROMETHEUS study [3]	19914	63±12,9	100	963
Korea Acute Myocardial Infarction Registry – National Institutes of Health [4]	9684	–	77,9	517
Australia multi-centre registry [5]	13 184	64±11,5	100	775
START-ANTIPLATELET [6]	840	67±13	85	62
BleeMacs [7]	4520	66±11	56	259
ОРАКУЛ II	1652	64±11	60	138
РЕКОРД 3 [8]	966	64±11,9	44,3	81
GReek AntiPlatElet registry [9]	2047	62±12	100	98
Oman PCI Registry [10]	926	58±11,2	100	46
STARS-1 Program [11]	2233	56±13	42,5	181

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 1. Данные мета-анализа по смертности от любых причин за 1 год наблюдения после ОКС



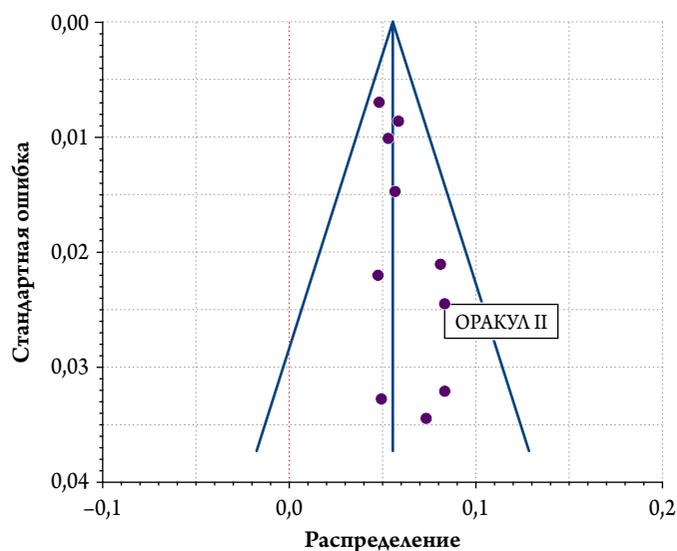
ОКС – острый коронарный синдром.

по распространенности основных ФР неблагоприятных исходов. При анализе частоты неблагоприятных исходов оказалось, что на фоне внедрения в практику инвазивной тактики ведения больных с ОКС смертность от любых причин в течение года достоверно снизилась (от 8,2 до 6,1%), отмечена также тенденция к уменьшению частоты коронарной смерти (от 5,6 до 4,0%). Существенно уменьшилось количество всех повторных коронарных осложнений. В исследовании ОРАКУЛ II несколько выше была частота инсультов, однако различия были не достоверными.

С учетом большого разброса данных, касающихся отдаленных исходов у больных с ОКС после выписки из стационара, и для оценки гомогенности имеющихся данных нами проведен мета-анализ исследований наблюдательного характера, в которых изучались отдаленные исходы заболевания. Проведен отбор исследований по базе данных PubMed по ключевым словам «acute coronary syndrome», «death», «registry» за 2017–2019 гг., в результате чего были отобраны исследования, в которых содержались данные о годовом уровне смертности от любых причин после ОКС. Характеристика исследований представлена в табл. 3.

Всего в мета-анализ вошли 55 966 больных. При этом оказалось, что смертность за 1 год составила 5,5% для фиксированной модели (рис. 1). Данные всех исследований оказались внутри 95% доверительного интервала и распределение их было симметричным и гомогенным (рис. 2).

Рисунок 2. Распределение данных мета-анализа по смертности от любых причин после ОКС



ОКС – острый коронарный синдром.

Обсуждение

Представленные данные позволяют судить об изменениях, которые произошли в тактике ведения больных с ОКС после начала функционирования сосудистых центров, сделавших более доступным проведение инвазивных процедур при ОКС. Следует отметить, что изменились не только подходы к лечению больных (появление возможности проведения вмешательств, широкое применение статинов, появление новых групп антиагрегантов и антикоагулянтов), но и демографические характеристики пациентов в двух сопоставляемых исследованиях. По-видимому, внедрение инвазивной стратегии ведения больных привело к тому, что в стационары стали попадать больные с ОКС более высокого риска. Больные в исследовании ОРАКУЛ II были старше по возрасту, а также имели более неблагоприятный профиль ФР (большая доля больных с ИБС, периферическим атеросклерозом, СД). Проблема увеличения числа больных СД ранее анализировалась нами подробно [12]. Как было показано нами ранее, увеличение доли больных СД прослеживается во всех возрастных группах. Это может быть связано и с совершенствованием диагностики, и с реальным ростом числа таких больных. Увеличилась также доля больных с периферическим атеросклерозом. Вероятно, этот эффект связан и с большим средним возрастом больных, и с увеличением доступности диагностических исследований.

Смертность от любой причины в наших исследованиях оказалась довольно высокой (около 8%) и в I, и во II исследованиях. Сходная смертность от любых причин была отмечена в российском регистре РЕКОРД-3 (8,4%), включение в который проводилось в марте – апреле 2015 г., а также в ближневосточном ре-

ПРЕСТАНС®

ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



Рег. уд. № ЛСР-000836/10

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Престанс®

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащий соответственно периндоприла аргинина (ПЕР) 5 мг/амлодипина (АМО) 5 мг, ПЕР 5 мг/АМО 10 мг, ПЕР 10 мг/АМО 5 мг, ПЕР 10 мг/АМО 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*. Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При необходимости доза препарата может быть изменена или может быть проведен подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия (К⁺) в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с почечной недостаточностью. Поиск начальной и поддерживающей дозы проводить индивидуально, применяя амлодипин и периндоприл в монотерапии. Дети и подростки. Не назначать. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к действующим веществам, или другим ингибиторам АПФ, или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу в составе препарата; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин^{1,73м²} площади поверхности тела (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»); совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПР II) у пациентов с диабетической нефропатией; совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрип (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»); экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); выраженный стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»); экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (включая кардиогенный); обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); возраст до 18 лет, наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция, **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. **Повышенная чувствительность/ангионевротический отек.** Прием препарата должен быть прекращен, пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к летальному исходу. При совместном применении с ингибиторами пТГФ повышается риск ангионевротического отека. **Совместное применение с препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрип.** Противопоказано. **Противопоказано.** Применение одного препарата не ранее чем через 36 часов после прекращения приема другого. **Анафилактические реакции при проведении инфузии ПНП.** В редких случаях могут развиваться угрожающие жизни реакции. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. **Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации.** Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникла снова. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.** С крайней осторожностью применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Контролировать лейкоциты в крови. **Реноваскулярная гипертензия.** У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или артерии единственной почки возрастает риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков – дополнительный фактор риска. Ухудшение функции почек возможно при незначительном изменении концентрации креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. **Двойная блокада РААС.** Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС не рекомендуется. **Противопоказано** применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. **Беременность.** Прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. **Первый триместр беременности.** Прием препарата не рекомендуется. **Артериальная гипотензия.** У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание К⁺ в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. **Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия.** С осторожностью. **Нарушение функции почек.** Пациентам с КК менее 60 мл/мин рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания К⁺ и креатинина в сыворотке крови. У пациентов со стенозом почечных артерий возможно повышение мочевины и креатинина в крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Амлодипин не выводится посредством диализа. **Печеночная недостаточность.** В редких случаях на фоне ингибиторов АПФ возникает холестазическая желтуха. При прогрессировании развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения печеночных ферментов прекратить прием препарата. При тяжелой печеночной недостаточности повысить дозу постепенно, обеспечивая мониторинг состояния. **Эпизодическая аритмия.** Возможно, оказывает менее выраженное действие у пациентов негроидной расы. У них чаще развивается ангионевротический отек. **Сухой кашель.** **Хирургическое вмешательство/анестезия.** Прекратить лечение за сутки до операции. **Гиперкалиемия.** Регулярный контроль К⁺ в крови у пациентов старше 70 лет, с почечной недостаточностью, ухудшением функции почек, сахарным диабетом, дегидратацией, острой декомпенсацией сердечной недостаточности, метаболическим ацидозом, совместным применением К⁺-сберегающих диуретиков, солей К⁺. **Сахарный диабет.** В течение первого месяца терапии контролировать глюкозу в крови. **Сердечная недостаточность.** С осторожностью. **Гипертонический криз.** Эффективность и безопасность не установлены. **Пожилые пациенты.** Увеличение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. Совместное применение **противопоказано**. Алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин). Экстракорпоральная терапия. Вальсартан + сакубитрип. **Нерекомендуемые комбинации:** алискирен у пациентов, не имеющих диабета или нарушения функции почек; АРА II, эстрамустин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), К⁺-сберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли К⁺, препараты лития, дантролен (внутривенное введение), грейпфрутовый сок. **Сочетания, требующие особого внимания:** гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины), К⁺-сберегающие диуретики, К⁺-сберегающие диуретики (эпиренон, спиронолактон), расщепители, ингибиторы пТГФ (сиропимус, эверолимус, темсиролумус), нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/сут, апипеллаз, индукторы и ингибиторы СР3А, бальзамы. **Сочетания, требующие внимания:** глиптины (ринглитин, саксиглитин, ситаглиптин, вилдаглиптин), симпатомиметики, препараты золота, аллопуринол, прокамнамид, такролимус, циклоспорин, симvastатин, гипотензивные средства, азодиазепаты, кортикостероиды, тетрациклиды, о-адреноблокаторы (проazosin, альфузоzin, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амидостин, трициклические антидепрессанты, нейротропики, средства для общей анестезии. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***. Противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ***. Возможно вследствие головокружения, сонливости и других побочных реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. *Очень часто* отеки. *Часто* сонливость, головокружение, головная боль, дисгевзия, парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный зуд, экзантема, кожная сыпь, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астеня. *Нечасто* ринит, эозинофилия, гиперчувствительность, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, бессонница, лабильность настроения, депрессия, нарушение сна, тремор, гистезия, обморочные состояния, тахикардия, аритмия, аскалупит, бронхоспазм, сухость во рту, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, головных сосудов и/или гортани, аллопексия, пурпура, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артрит, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, полиактурия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, периферические отеки, боль в грудной клетке, боль, недомогание, лихорадка, увеличение массы тела, снижение массы тела, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. *Редко* спутанность сознания, обострение псориаза, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов. *Очень редко* лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипергликемия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсулят, стенокардия, инфаркт миокарда, зоноидальная пневмония, гипертоническая энцефалопатия, панкреатит, гастрит, гепатит, желтуха, цитолитический гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, ангионевротический отек (отек Квинке), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. *Неуточнен частота:* экстрапирамидальные расстройства, синдром Рейно, токсический эдematозный некролиз. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона можно считать очень редким осложнением, связанным с ингибиторами АПФ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. ФАРМАКОДИНАМИКА*** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки соседней стенок. **ФОРМА ВЫПУСКА***. 29/30 таблеток в 1/3 флаконе + дозатор). 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-000836/10.

125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



гистре ОКС 2015–2017 гг., где смертность от любых причин за 1 год наблюдения после ОКС составила 8,1%. Хотя следует отметить, что популяции наблюдаемых в нем больных существенно моложе (средний возраст 56 лет), чем в нашем исследовании [11].

В австралийском регистре больных с ОКС, сходном с нашим исследованием по возрасту включенных больных, годовая смертность оказалась наиболее высокой у больных с ОКС с подъемом ST (8,7%), ниже у больных ОКС без подъема ST – 4,5%, и самой низкой у больных с нестабильной стенокардией [5]. В наше исследование включались только больные из группы высокого и умеренного риска, доля больных без повышения уровня кардиоспецифических ферментов была мала, что отчасти объясняет достаточно высокую годовую смертность.

В греческом регистре ОКС, близком к исследованию ОРАКУЛ II по клинической характеристике больных, смертность от любых причин составила 4,8% [9], что меньше, чем в нашем исследовании. Однако в греческом регистре все больные получали процедуры реваскуляризации, а в регистре ОРАКУЛ II доля таких больных была лишь около 57%. В целом проведенный нами мета-анализ показал, что, хотя годовая смертность больных после ОКС в нашем исследовании и была выше, чем в большинстве зарубежных регистров, включение наших данных в мета-анализ не нарушает гомогенности и правильности распределения данных.

Внедрение в повседневную практику процедур реваскуляризации и расширение возможностей медикаментозной терапии привели к существенному уменьшению риска повторных коронарных осложнений, однако риск смерти от любой причины и коронарной смерти остался на прежнем уровне, что, по-видимому, связано с различиями в демографических характеристиках.

Помимо проведения процедур реваскуляризации, на отдаленный прогноз после эпизода обострения ИБС может существенно влиять проводимая медикаментозная терапия. В американском регистре больных с ОКС PROMETHEUS было показано, что проведение оптимальной медикаментозной терапии после выписки из стационара способствует снижению смертности от любой причины в течение года до 3,5% по сравнению с 9,2% у больных, не получавших полноценную медикаментозную терапию [3]. В настоящей работе мы анализировали только терапию, которую получали пациенты к моменту выписки из стационара. По-видимому, существенное значение может иметь приверженность к рекомендуемой терапии после выписки.

Для сопоставления результатов наблюдения в двух исследованиях была проведена процедура уравнивания по основным отличающимся ФР. После нее в группе пациентов из исследования ОРАКУЛ II отмечены существенно

более низкая общая смертность, высоко достоверное снижение общего числа коронарных осложнений и тенденция к снижению коронарной смертности. Несмотря на проведение уравнивания групп по основным характеристикам, некоторые различия (большая частота АГ, периферического атеросклероза) сохранялись.

Особенностью представленной работы является то, что критерии включения в исследование ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II отличались. Критерии включения в исследование ОРАКУЛ II обуславливали включение исходно более тяжелых пациентов высокого и промежуточного риска, имеющих показания к проведению ЧКВ в настоящую госпитализацию. Это может объяснить то, что на фоне изменения тактики ведения не удалось показать достоверного снижения коронарной смертности. В то же время высоко достоверные отличия в частоте развития повторных коронарных эпизодов позволяют надеяться, что при большем сроке наблюдения эти различия трансформируются в более высокую выживаемость.

Таким образом, внедрение сосудистой программы (использование инвазивной стратегии ведения больных с ОКС, внедрение новых антитромботических препаратов, более широкое использование статинов) значительно снизило общую смертность и частоту повторных коронарных эпизодов, по крайней мере, на протяжении года наблюдения сопоставимых групп больных, однако отмечаемые в клинической практике неблагоприятные сдвиги в распространенности ключевых ФР могут нивелировать пользу от внедрения инвазивных методов и, соответственно, требуют дополнительных усилий по их коррекции.

Ограничения исследования

Наличие различий в критериях включения и протоколах исследования ОРАКУЛ I и II не позволили выполнить полноценное сопоставление проводимой терапии и компетентности к лечению. Соотношение размера сравниваемых групп не позволило выполнить уравнивание групп по всем различающимся параметрам без значительного уменьшения количества наблюдений, что заставило выбрать для процедуры уравнивания наиболее значимые различающиеся параметры.

Авторы не заявляют конфликта интересов

Финансирование

Исследование было организовано ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ (ранее ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ), было инициативным. Внешние источники финансирования не использовались.

Статья поступила 25.04.20

- Zateyshchikov D.A., Volkova E.G., Guz I.O., Evdokimova M.A., Aseycheva O.Yu., Galyavich A.S. et al. Treatment of patients who underwent acute coronary syndrome, according to the Russian multicenter prospective observational study. *Pharmateca*. 2009;12 (186):109–13. [Russian: Затейщиков Д.А., Волкова Э.Г., Гузь И.О., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Галевич А.С., и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. *Фарматека*. 2009;12 (186):109–13]
- Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Chichkov Yu.M. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12 (1):5–8. [Russian: Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичков Ю.М. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12 (1):5–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12001
- Ge Z, Baber U, Claessen BE, Farhan S, Chandrasekhar J, Li SX et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93 (3):E112–9. DOI: 10.1002/ccd.27860
- Choe JC, Cha KS, Ahn J, Park JS, Lee HW, Oh J-H et al. Comparison of prescription rates and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients who underwent percutaneous coronary intervention using different P2Y12 inhibitors in a large observational study. *International Journal of Cardiology*. 2019;274:21–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.011
- Biswas S, Andrianopoulos N, Papapostolou S, Noaman S, Duffy SJ, Lefkovits J et al. Does the subtype of acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention predict long-term clinical outcomes? *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2018;4 (4):318–27. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy009
- Cirillo P, Di Serafino L, Patti G, Antonucci E, Calabrò P, Gresele P et al. Gender-Related Differences in Antiplatelet Therapy and Impact on 1-Year Clinical Outcome in Patients Presenting With ACS: The START ANTIPLATELET Registry. *Angiology*. 2019;70 (3):257–63. DOI: 10.1177/0003319718783866
- D’Ascenzo F, Celentani D, Brustio A, Grosso A, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al. Association of Beta-Blockers with Survival on Patients Presenting with ACS Treated with PCI: A Propensity Score Analysis from the BleeMACS Registry. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018;18 (4):299–309. DOI: 10.1007/s40256-018-0273-4
- Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23 (3):23–30. [Russian: Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Российский кардиологический журнал*. 2018;23 (3):23–30]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
- Hamilos M, Petousis S, Xanthopoulos I, Goudevenos J, Kanakakis J, Sifalidis G et al. Antiplatelet treatment in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a GREEK AntiPlatelet registry substudy. *Coronary Artery Disease*. 2018;29 (1):53–9. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000547
- Panduranga P, Al-Rashidi M, Al-Hajri F. n-Hospital and One-Year Clinical Outcome of Percutaneous Coronary Intervention in a Tertiary Hospital in Oman: Oman PCI Registry. *Oman Medical Journal*. 2017;32 (1):54–61. DOI: 10.5001/omj.2017.10
- Alhabib KF, Kinsara AJ, Alghamdi S, Al-Murayeh M, Hussein GA, Al-Saif S et al. The first survey of the Saudi Acute Myocardial Infarction Registry Program: Main results and long-term outcomes (STARS-1 Program). *PLOS ONE*. 2019;14 (5):e0216551. DOI: 10.1371/journal.pone.0216551
- Minushkina L.O., Brazhnik V.A., Averkova A.O., Rogozhina A.A., Evdokimova M.A., Korolyova O.S. et al. Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus: unified data of multicenter observational trials ORACLE I and ORACLE II. *Therapy*. 2019;5 (1):68–80. [Russian: Минушкина Л.О., Бражник В.А., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Евдокимова М.А., Королева О.С. и др. Острый коронарный синдром у больных с сахарным диабетом: объединенные данные многоцентровых наблюдательных исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. *Терапия*. 2019;5 (1):68–80]